



Adicciones

■ **SOCIDROGALCOHOL** Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías

ISSN 0214-4840



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

FINANCIADO POR:

SECRETARÍA DE ESTADO
DE SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

2020 | Vol. 32 |

n. 1

EDITA: **SOCIDROGALCOHOL** (Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías)

editor jefe		editores ejecutivos		editores asociados			
PILAR ALEJANDRA SÁIZ Universidad de Oviedo CIBERSAM, Oviedo		MAITE CORTÉS Universidad de Valencia GERARDO FLÓREZ Unidad de Conductas Adictivas, CHUO, Ourense		SUSANA AL-HALABÍ Universidad de Oviedo. CIBERSAM FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid ALBERT ESPELT Universidad de Vic-Universidad Central de Cataluña SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI Universidad Loyola Andalucía EDUARDO FONSECA Universidad de La Rioja		LETICIA GARCÍA-ÁLVAREZ Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). CIBERSAM MOISÉS GARCÍA-ARENCEBIA Universidad de las Palmas de Gran Canaria ENRIQUETA OCHOA Hospital Ramón y Cajal, Madrid ANTONIO VERDEJO Universidad de Granada JOAN RAMÓN VILLALBÍ Agència de Salut Pública de Barcelona	
consejo editorial							
ANA ADAN PUIG Universidad de Barcelona EMILIO AMBROSIO FLORES Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid PETER ANDERSON Public Health Consultant. Hellerup, Dinamarca TOM BABOR Connecticut University. Farmington, Connecticut, Estados Unidos MARK BELLIS John Moores University. Liverpool, Reino Unido MATS BERGLUND Lund University. Malmö, Suecia ANA BERMEJO BARRERA Universidad Santiago de Compostela JULIO BOBES Universidad de Oviedo - CIBERSAM, Oviedo COLIN BREWER The Staplefor Centre. Londres, Reino Unido ÁNGEL CARRACEDO Universidad de Santiago de Compostela MIGUEL CASAS Hospital Vall d'Hebron, Barcelona CHERYL CHERPITEL National Alcohol Research Center. Berkeley, California, Estados Unidos Mª ISABEL COLADO Universidad Complutense, Madrid		LUIS DE LA FUENTE Instituto de Salud Carlos III, Madrid MAGÍ FARRÉ Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona JOANNE FERTIG National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Rockville, Maryland, Estados Unidos. NORMAN GIESBRECHT Centre for Addiction and Mental Health. Toronto, Canadá Mª PAZ GARCÍA-PORTILLA Universidad de Oviedo - CIBERSAM, Oviedo ANA GONZÁLEZ-PINTO Universidad del País Vasco - CIBERSAM, Alava ANTONI GUAL SOLÉ Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona CONSUELO GUERRI Centro de Investigación Principe Felipe, Valencia MIGUEL GUTIÉRREZ Universidad del País Vasco - CIBERSAM, Alava WILLIAM B. HANSEN Tanglewood Research Inc. Greensboro, North Carolina, Estados Unidos NICK HEATHER Norumbria University. Newcastle Upon Tyne, Reino Unido KAROL L. KUMPFER University of Utah. Estados Unidos		RONALDO LARANJEIRA Brazilian Society of Addiction. Sao Paulo, Brasil FRANCISCO JAVIER LASO Universidad de Salamanca KARL LEUKEFELD Multidisciplinary Research Center on Drug and Alcohol Abuse. Lexington, Kentucky, Estados Unidos MANUEL LÓPEZ-RIVADULLA Universidad de Santiago de Compostela RAFAEL MALDONADO LÓPEZ Universitat Pompeu Fabra, Barcelona UNA McCANN Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos IVÁN MONTOYA National Institute on Drug Abuse, Washington, Estados Unidos ESA ÖSTERBERG National Research and Development Centre for Welfare and Health. Helsinki, Finlandia MOIRA PLANT University of the West of England. Bristol, Reino Unido JOSÉ ANTONIO RAMOS Universidad Complutense, Madrid		GEORGE RICAURTE Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos FERNANDO RODRÍGUEZ DE FONSECA IMABIS. Hospital Carlos Haya, Málaga JESÚS RODRÍGUEZ MARÍN Hospital Miguel Hernández. San Juan, Alicante STEPHEN ROLLNICK University of Wales. Llanedeyrn, Reino Unido LUIS SAN Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Barcelona JOAQUÍN SANTODOMINGO CARRASCO Hospital Ramón y Cajal, Madrid KAIIJA SEPPÄ University of Tampere, Finlandia NÉSTOR SZERMAN Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid MARTA TORRÉNS Hospital de Ntra. Sra. del Mar, Barcelona MIGUEL ÀNGEL TORRES FERNÁNDEZ Ex-Presidente de Socidrogalcohol, Valencia Mª PAZ VIVEROS Universidad Complutense, Madrid	
comité de expertos							
CARLOS ALONSO Servicio Drogodependencias Castilla La Mancha MIGUEL AMENGUAL MUNAR Consell de Mallorca, Palma de Mallorca FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid BELÉN ARRANZ Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona VICENT BALANZÁ Universitat de València - CIBERSAM, Valencia MARÍA DE LAS MERCEDES BALCELLS-OLIVERÓ Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona GREGORIO BARRIO Instituto Carlos III, Madrid JESÚS BEDATE VILLAR Universidad de Valencia HILARIO BLASCO Hospital Universitario Puerta de Hierro, CIBERSAM, Madrid Mª TERESA BOBES-BASCARÁN CIBERSAM, Valencia XAVIER CASTELLS Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Gerona RUTH CUNILL CLOTET Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat, Barcelona		JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ MIRANDA Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias, Gijón XAVIER FERRER PÉREZ Fundación Salud y Comunidad, Barcelona. FRANCINA FONSECA Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions-INAD. Parc de Salut Mar, Barcelona DOLORES FRANCO Universidad de Sevilla JOSÉ ANTONIO GARCÍA DEL CASTILLO Universidad Miguel Hernández, Alicante MARINA GARRIGA Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona. LUCAS GINER Universidad de Sevilla, Sevilla JOSE MANUEL GOIKOLEA Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona LETICIA GONZALEZ BLANCO Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, Oviedo JOSEP GUARDIA SERECIGNI Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona CELSO IGLESIAS Servicio de Salud del Principado de Asturias. CIBERSAM, Oviedo MONTSE JUAN JEREZ Irefrea, Palma de Mallorca		MIGUEL ANGEL LANDABASO Centro de Drogodependencias, Barakaldo, Vizcaya Mª ANGELES LORENZO LAGO Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela OSCAR M. LOZANO ROJAS Universidad de Huelva JUAN JOSÉ LLOPIS LLÁCER Unidad de Conductas Adictivas, Castelló JOSÉ MARTÍNEZ-RAGA Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia ISABEL MENÉNDEZ-MIRANDA Servicio de Salud del Principado de Asturias JOSÉ MIÑARRO Universidad de Valencia SONIA MONCADA Plan Nacional sobre Drogas, Madrid MIGUEL MONRÁS Unidad de Alcoholología. Hospital Clínic de Barcelona ALFONSO PALMER POL Universitat Illes Balears, Palma de Mallorca FRANCISCO PASCUAL PASTOR Conselleria de Sanitat, Valencia EDUARDO J. PEDRERO PÉREZ CAD 4 Ayuntamiento de Madrid CÉSAR PEREIRO Plan de Galicia sobre Drogas. A Coruña BARTOLOMÉ PÉREZ GÁLVEZ Hospital Universitario de San Juan, Alicante		JOSEP-ANTONI RAMOS-QUIROGA Hospital Vall d'Hebron, Barcelona JUAN LUIS RECIO Universidad Complutense, Madrid CARLOS RONGERO Hospital Vall d'Hebron, Barcelona TERESA SALVADOR LLIVINA Centro de Estudios sobre Promoción de la Salud, Madrid ROBERTO SECADES Universidad de Oviedo, Oviedo PEDRO SEIJO Centro de Tratamiento, Ambulatorio de Adicciones Villamartin, Cádiz JOSÉ RAMÓN SOLÉ PUIG Benito Menni Complejo Asistencial en Salud Mental, Barcelona ANTONIO TERÁN PRIETO Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependientes "San Juan de Dios", Palencia JUDIT TIRADO MIM - Hospital del Mar, Barcelona JOAN TRUJOLS I ÀLBET Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona JUAN CARLOS VALDERRAMA Universidad de Valencia JOSÉ RAMÓN VARO Servicio Navarro de Salud, Pamplona	
<p>I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • DEP. LEGAL: V-1543-1989 imprime: MARTIN IMPRESORES, S.L., Pintor Jover, 1, 46013 VALENCIA • Papel permanente según normas ISO 9706</p>							
<p>dirigir correspondencia a: SOCIDROGALCOHOL • Avda. de Vallcarca, 180 • 08023 Barcelona Tel.: (+34) 932103854 • E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org • www.socidrogalcohol.org</p>							

INDEXADA EN: ADDICTION ABSTRACTS, C.A.N., C.I.C., CVDD, EMBASE/EXCERPTA MEDICA, ETOH (NIAAA), FAMILY STUDIES DATABASE (NISC), IBECs, I.M.E., INDID, INIST-CNRS, ISOC, MEDLINE, PSICODOC, PSYCINFO, REDALYC, SOCIAL SCIENCES CITATION INDEX (SSCI) Y SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SCIE). TOBACCO AND HEALTH ABSTRACTS (NISC), TOXIBASE

factor de impacto 2018: 3,167

editorial

Viejas drogas, nuevos fármacos

Old drugs, new medication

LUIS JIMÉNEZ TREVIÑO, ANGELA VELASCO, JULIA RODRÍGUEZ-REVUELTA, PILAR A SÁIZ..... 3

originales / originals

Influencia del consumo de sustancias y el deterioro cognitivo en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+

Influence of substance use and cognitive impairment on adherence to antiretroviral therapy in HIV+ patients

IRENE SÁNCHEZ-RIVERO, AGUSTÍN MADOZ-GÚRPIDE, CARLOS PARRO-TORRES, DANIEL HERNÁNDEZ-HUERTA, ENRIQUETA OCHOA MANGADO..... 7

Perfil cognitivo de los alcohólicos abstinentes durante un periodo de tiempo prolongado en comparación con un grupo de hombres que no consumen alcohol

Cognitive profile of long-term abstinent alcoholics in comparison with non-alcoholics

ÁNGEL ROMERO-MARTÍNEZ, SARA VITORIA-ESTRUCH, LUIS MOYA-ALBIOL..... 19

Inicio y progresión en el consumo de sustancias en la población general de Cataluña, España

Onset and progression of drug use in the general population of Catalonia, Spain

ALBERT SÁNCHEZ-NIUBÒ, LUIS SORDO, GREGORIO BARRIO, BLANCA I. INDAVE, ANTONIA DOMINGO-SALVANY..... 32

Experiencias psicóticas atenuadas y consumo de cannabis en adolescentes de la población general

Psychotic-like experiences and cannabis use in adolescents from the general population

EDUARDO FONSECA-PEDRERO, BEATRIZ LUCAS-MOLINA, ALICIA PÉREZ-ALBÉNIZ, FÉLIX INCHAUSTI, JAVIER ORTUÑO-SIERRA..... 41

La edad de inicio en el consumo de alcohol en adolescentes: implicaciones y variables asociadas

The age of onset for alcohol consumption among adolescents: Implications and related variables

ANTONIO RIAL, SANDRA GOLPE, CARMEN BARREIRO, PATRICIA GÓMEZ, MANUEL ISORNA..... 52

revisión / review

Tipos de violencia en la infancia que inciden en el abuso y dependencia de cannabis entre adolescentes: una revisión sistemática y metaanálisis

Influence of the type of childhood violence on cannabis abuse and dependence among adolescents: a systematic review and meta-analysis

MARTÍNEZ-MOTA LUCÍA, JIMÉNEZ-RUBIO GRACIELA, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ OLIVIA TANIA, PÁEZ-MARTÍNEZ NAYELI..... 63

boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos

NIF Profesión

Dirección Nº Piso

Tel. Población D.P. Provincia

E-mail

■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2020

España	4 ejemplares y suplementos	50,00 €		suscripción particular
	4 ejemplares „	130,00 €		suscripción instituciones
	1 ejemplar	15,00 €		
	1 monográfico	20 €		
Extranjero	4 ejemplares y suplementos	90 €	90 \$	suscripción particular
	4 ejemplares „	200 €	200 \$	suscripción instituciones
	1 ejemplar	19 €	19 \$	

Las suscripciones se entenderán por los cuatro ejemplares del año natural en que se realice la suscripción, sea cual sea el momento del año en que ésta se efectúe.

■ PAGARÉ:

- A) **Por domiciliación bancaria** (rellenar para ello la orden de pago que está a continuación y enviarnos el original por correo).
- B) Mediante cheque nº. que adjunto a nombre de «Adicciones».
- C) Transferencia bancaria a BANCO SABADELL ATLÁNTICO - Ag. Ganduxer, Vía Augusta, 246 - Barcelona - IBAN: ES81 0081 0653 7300 0116 0017
(Es importante que en la orden de transferencia conste claramente el ordenante de la transferencia para poderla identificar adecuadamente).

..... de de 20

(Firma)

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACION BANCARIA:

Nombre del titular de la cuenta

Nombre del Banco o Caja de Ahorros

Número Cuenta Corriente o Libreta (ATENCIÓN: DEBE CONSTAR DE 20 DÍGITOS):

Entidad Oficina D.C. Nº

Dirección Banco o C.A.:

Calle o Pza.:

Código Postal población Provincia

Ruego a Vds. Se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adedudar en mi cuenta los efectos que les sean presentados para su cobro por «Adicciones, Socidrogalcohol»

..... de de 20

Atentamente (firma del titular)

ENVIAR EL ORIGINAL DE ESTA DOMICILIACIÓN POR CORREO POSTAL

ENVIAR ESTE BOLETIN A:

SOCIDROGALCOHOL – Avda. Vallcarca, 180. 08023 Barcelona (España)
Tel/Fax. +34 932 103 854. E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org

La revista es gratuita para los socios de Socidrogalcohol

Viejas drogas, nuevos fármacos

Old drugs, new medication

LUIS JIMÉNEZ TREVIÑO*,**,***,****,*****, ANGELA VELASCO*,**,
JULIA RODRÍGUEZ-REVUELTA*,**,***,****,*****, PILAR A SÁIZ*,**,***,****,*****

*Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

**Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Oviedo, España.

***Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España.

****Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

*****Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias (INEUROPA), Oviedo, España.

La historia nos ha demostrado, en los últimos años, cómo algunos compuestos diseñados originalmente para ser fármacos, han terminado formando parte del amplio abanico de drogas ilegales. Del mismo modo pero a la inversa, algunas drogas sintetizadas para un uso recreativo, han seguido el camino contrario y ahora forman parte del vademécum terapéutico.

Lo más habitual es el primer caso, productos de uso clínico a los cuales se les acaba dando un uso (y abuso) recreativo, ya sea por sus propiedades placenteras, estimulantes, psicodislépticas o entactógenas. Esto ha ocurrido con viejos conocidos en el mundo de las adicciones desde los tiempos de la morfina, originalmente analgésico, que dejó más de 400.000 adictos en la guerra de secesión, y se transformó en la droga de moda en la alta sociedad de finales del siglo XIX y principios del siglo XX. Posteriormente, los analgésicos opioides han seguido la estela de la morfina también en cuanto a su poder de abuso y adicción, especialmente a partir de una carta publicada en el *New England Journal of Medicine* en 1980, en la cual se minimizaba el potencial adictivo de los analgésicos opioides, y que pudo contribuir a la epidemia de adicción de analgésicos opioides en Norteamérica (Guardia Serecigni, 2018). Algo semejante ha ocurrido con la cocaína, también creada como producto anestésico e ingrediente habitual de elixires y tónicos de principios del siglo XX, que ha terminado

constituyéndose en la segunda droga ilegal más consumida en Europa (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019), o las benzodiazepinas, consideradas una “epidemia silenciosa” debido al hecho de que un parte significativa de la población general española las consume bajo prescripción médica (Blasco-Fontecilla, 2018)

En el segundo caso, las drogas de abuso a las cuales se les acaba encontrando propiedades clínicas, cabría destacar al cannabis, la droga ilegal más consumida en el mundo, cuya incorporación al arsenal terapéutico de oncología en los últimos años no ha estado exenta de polémica (Hill, Palastro y George, 2019).

Pues bien, la actualidad nos obliga a escribir sobre una sustancia que estaría en un tercer caso, puesto que ha hecho el viaje de ida y vuelta: la ketamina

Desde su origen como anestésico, a mediados de los años 60 del siglo pasado, y tras incorporarse al mundo de las drogas de abuso a finales de los años 80 por sus efectos alucinógenos, la ketamina (así como su enantiómero esketamina) vuelve con fuerza al mundo de la terapéutica tras descubrirse sus propiedades antidepresivas y capacidad para reducir el riesgo de suicidio.

La ketamina es un agente anestésico no volátil sintetizado en 1962, y posteriormente comercializado para uso humano y veterinario. Se presenta como un líquido translúcido y es un derivado liposoluble de la fenciclidina (PCP). La ketamina se usa clínicamente como anestésico general, y está con-

Recibido: Octubre 2019; Aceptado: Noviembre 2019.

Enviar correspondencia a:

Luis Jiménez Treviño. Área de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Julián Clavería 6 -3 º; 33006, Oviedo.
E-mail: luisjimeneztre@gmail.com

siderado como un anestésico suave, de modo que su uso está más extendido en pediatría y geriatría. En nuestro campo, la psiquiatría, es uno de los anestésicos de uso habitual en las técnicas de terapia electroconvulsiva (Mion, 2017)

Sus características psicodislépticas fueron descubiertas después de que un gran número de pacientes informó de lo que sentían al salir de la anestesia. De hecho, los primeros en utilizarla como droga de abuso fueron los veteranos de la guerra de Vietnam, que habían experimentado sus efectos en los hospitales de campaña. Posteriormente comenzaron a aparecer casos de abuso entre los profesionales de la salud (al igual que ocurrió con la morfina y derivados). Los profesionales sanitarios que la utilizaron señalaban que una dosis muy menor que la anestésica, producía una experiencia psicodélica de gran intensidad. Sin embargo, su uso recreativo no se popularizó hasta mediados de los años noventa, coincidiendo con una caída de la pureza de la cocaína que se distribuía en los países occidentales, asociada a la cultura de la música electrónica y las “rave parties”. La percepción de un bajo riesgo de su uso, la corta duración de su acción (comparada con otros alucinógenos), y su bajo precio, contribuyeron a que su uso se propagara rápidamente (Gómez-Arnau y Dolengevich, 2015).

En el mercado ilícito, la ketamina puede presentarse de muchas otras formas: líquido incoloro, polvo blanco (cristales blancos), comprimidos o cápsulas, por lo que es posible utilizarla por distintas vías de administración: intravenosa, intramuscular (líquido), rectal (líquido), nasal (polvo), pulmonar “fumada” (polvo) y oral (líquido, comprimido, o cápsulas). El preparado farmacéutico de ketamina que se presenta en forma líquida puede ser convertido en polvo mediante el simple método de “cocerla” o “cocinarla” a fuego lento. Este proceso se puede realizar utilizando un microondas, un horno a 90-95 C°, o simplemente al «baño maría» hasta que se evapore el líquido. El resultante es un polvo blanco en forma de granos grandes de sal (cristales), que posteriormente se machaca para hacerlo más fino y apto para “esnifar”. El polvo obtenido podrá venderse tal cual o puede, también, ser convertido en comprimidos.

Ha sido en los últimos diez años cuando comienza a plantearse el potencial de la ketamina como fármaco antidepresivo utilizando dosis subanestésicas. El primer estudio que sugiere esta posibilidad, data del año 2000 y es un pequeño ensayo, doble-ciego, con una pequeña muestra de 7 pacientes, basado en las teorías que sugieren un papel del glutamato en la etiopatogenia de la depresión (Berman, et al., 2000).

Durante los siguientes años se suceden los hallazgos que apuntan a un efecto antidepresivo de la ketamina así como un potencial efecto antisuicida y, curiosamente, muchos de estos datos, proceden de la observación de los efectos clínicos del fármaco en el contexto de su uso como anestésico en la TEC (Goforth y Holsinger, 2007; Okamoto, et al., 2010).

Estos datos preliminares han llevado a la comunidad científica a diseñar ensayos clínicos cuyos resultados han comenzado a ver la luz recientemente. Los datos que arrojan estos estudios muestran a la ketamina como un anti-depresivo de acción rápida (horas), cuyos efectos clínicos incluyen la reducción de la ideación, y por tanto del riesgo suicida, al poco tiempo de recibir los pacientes la infusión de ketamina. Estos efectos, de todas formas, no son duraderos, y desaparecen a los pocos días de terminado el tratamiento experimental. La mayor parte de los ensayos utilizan ketamina en forma de infusiones endovenosas en entornos hospitalarios, lo cual supone un problema a la hora de generalizar el tratamiento, que quedaría relegado a un uso limitado a situaciones de gravedad en las que se requiera la hospitalización, ya sea total o parcial (Han, et al., 2016).

Afortunadamente, una vez se ha constatado este rápido efecto antidepresivo y el potencial antisuicida de la ketamina, la industria farmacéutica ha dado un paso más allá para facilitar un uso más amplio de esta alternativa terapéutica sintetizando una formulación intranasal, más accesible al uso clínico cotidiano que las infusiones endovenosas de ketamina, como es la esketamina.

La esketamina, enantiómero de la ketamina, y por tanto antagonista del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) que regula la transmisión glutamatérgica, se ha desarrollado como formulación intranasal para el tratamiento de la depresión resistente, consiguiendo una rápida reducción de los síntomas afectivos mayores, incluida la ideación suicida en pacientes con riesgo inminente de suicidio. El inicio de acción es tan rápido que se han observado efectos positivos del fármaco tan pronto como a las dos horas, y efectos clínicos relevantes en apenas 24 horas desde la administración intranasal de una única dosis (Slomski, 2019).

Los resultados de los ensayos clínicos en los que se utiliza esketamina como tratamiento añadido al habitual del paciente indican que, comparado con placebo, esketamina intranasal consigue una rápida mejoría de los síntomas depresivos, incluida la ideación suicida, en pacientes depresivos con riesgo inmediato de suicidio (Canuso, et al., 2018). La eficacia demostrada en los ensayos ha supuesto su aprobación por la Agencia del Medicamento de los Estados Unidos (FDA) como tratamiento coadyuvante para la depresión resistente en Marzo de 2019 (Cristea y Naudet, 2019) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Diciembre de 2019.

El potencial del fármaco es tal, que la industria farmacéutica continúa avanzando en su desarrollo clínico, de modo que en el momento actual están en marcha más de 30 ensayos clínicos (10 de ellos en Fase III) de esketamina, tanto para el tratamiento de la depresión resistente, como para la depresión con ideación suicida, a corto y largo plazo (Fuente: clinicaltrials.gov). En la tabla 1 se recogen los resultados ya publicados de alguno de estos ensayos.

Se abre, por tanto, una nueva vía en el tratamiento farmacológico de la depresión y las conductas suicidas. Quedaría por dilucidar, si este efecto antisuicida sólo se obtiene en el contexto del tratamiento y la mejoría de los trastornos afectivos, o por el contrario se trata de un efecto intrínseco del fármaco que permita su uso en la multitud de patologías mentales en las que existe un aumento del riesgo de suicidio. Es presumible que la investigación clínica nos aporte datos en este sentido en los próximos años.

Demos pues la bienvenida de nuevo a una sustancia, que comenzaba a ser demonizada por su potencial de uso y abuso recreativo, a la cual los avatares del avance en psicofarmacología, le han otorgado un papel prometedor en el tratamiento de los trastornos afectivos, y que puede contribuir a frenar al enemigo mortal de los profesionales que atendemos a pacientes con trastornos mentales: las conductas suicidas.

Tabla 1. Resultados publicados de los ensayos clínicos en depresión con Ketamina y Esketamina

Fármaco	Referencia	Patología	Tiempo de estudio	Resultado
Esketamina, spray nasal	NCT02133001	Depresión mayor e ideación suicida	4 semanas	Mejoría en puntuación MADRS comparado con placebo a las 4 y 24 h. Mejoría en ideación suicida a las 4 h.
Esketamina, spray nasal	NCT01998958	Depresión resistente a tratamiento	10 semanas	Mejoría en puntuación MADRS comparado con placebo, mantenida en el tiempo de estudio
Esketamina, spray nasal	NCT02493868	Depresión resistente a tratamiento	16 semanas	Esketamina + Antidepresivo redujo el riesgo de recaída en un 51% comparado con Placebo+antidepresivo
Esketamina, spray nasal	NCT02417064	Depresión resistente a tratamiento	4 semanas	Mejoría en puntuación MADRS comparado con placebo. No se observó diferencias en eficacia entre las dosis de 56 mg y 84 mg
Ketamina, infusión I.V.	NCT02094898	Depresión resistente a tratamiento	4 semanas	Remisión del cuadro clínico a la semana y 4 semanas en el 41% de los pacientes
Ketamina, infusión I.V.	NCT00088699	Depresión mayor	1 semanas	Ketamina mejoró síntomas depresivos comparado con placebo a los 110 minutos y a la semana de tratamiento
Ketamina, spray nasal	NCT01304147	Depresión mayor	24 horas	Mejoría en puntuación MADRS comparado con placebo a las 24 h.
Ketamina, infusión I.V.	NCT01920555	Depresión resistente a tratamiento	3 días	Mejoría en puntuación HAM-D y MADRS tras una infusión de 0.5 o 1.0 mg/kg de Ketamina I.V.

Nota. clinicaltrials.gov

Agradecimientos

Este trabajo está financiado parcialmente por el Gobierno del Principado de Asturias PCTI 2018-2022 IDI/2018/235 con cofinanciación FEDER y por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) y el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad.

Conflicto de intereses

Pilar A. Sáiz ha sido consultora de y/o ha recibido honorarios/becas de Adamed, CIBERSAM, European Comision, GlaxoSmithKline, Gobierno del Principado de Asturias, Instituto de Salud Carlos III, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Plan Nacional Sobre Drogas and Servier.

Referencias

Berman R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S. y Krystal, J.H. (2000). An-

tididepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47, 351-354. doi:10.1016/s0006-3223(99)00230-9.

Blasco-Fontecilla, H. (2018) Posmodernidad, sociedades adictivas, cannabis y comportamiento suicida: ¿Hacia un mundo feliz? *Adicciones*, 30, 3-8. doi:10.20882/adicciones.1104.

Canuso, C.M., Singh, J.B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P.,... Drevets, W.C. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, 175, 620-630. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17060720.

Cristea, I.A. y Naudet, F. (2019). US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *Lancet Psychiatry*. Avance de publicación on-line. doi:10.1016/S2215-0366(19)30292-5.

- Goforth, H.W. y Holsinger, T. (2007). Rapid relief of severe major depressive disorder by use of preoperative ketamine and electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 23, 23-25. doi:10.1097/01.yct.0000263257.44539.23.
- Gómez-Arnau, J. y Dolengevich, H. Ketamina. (2015). En H. Dolengevich (Ed.), *Nuevas Drogas Psicoactivas*. (pp. 229-241). Madrid: Entheos
- Guardia Serecigni, J. (2018). Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos. *Adicciones*, 30, 87-92. doi:10.20882/adicciones.936.
- Han, Y., Chen, J., Zou, D., Zheng, P., Li, Q., Wang, H.,... Xie, P. (2016). Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 2859-2867. doi:10.2147/NDT.S117146.
- Hill, K.P., Palastro, M.D. y George, T.P. (2019). Therapeutic cannabis use in 2018: where do we stand? *Lancet Psychiatry*, 6, 88-89. doi:10.1016/S2215-0366(18)30417-6.
- Mion, G. (2017). History of anaesthesia: The ketamine story - past, present and future. *European Journal of Anaesthesiology*, 34, 571-575. doi:10.1097/EJA.0000000000000638.
- Okamoto, N., Nakai, T., Sakamoto, K., Nagafusa, Y., Higuchi, T. y Nishikawa, T. (2010). Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *The Journal of ECT*, 26, 223-227. doi:10.1097/YCT.0b013e3181c3b0aa.
- Slomski, A. (2019). Esketamine Nasal Spray Effective in Treatment-Resistant Depression. *JAMA*, 322, 296. doi:10.1001/jama.2019.10368.

Influencia del consumo de sustancias y el deterioro cognitivo en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+

Influence of substance use and cognitive impairment on adherence to antiretroviral therapy in HIV+ patients

IRENE SÁNCHEZ-RIVERO*, AGUSTÍN MADOZ-GÚRPIDE**, CARLOS PARRO-TORRES***, DANIEL HERNÁNDEZ-HUERTA*, ENRIQUETA OCHOA MANGADO****.

* Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Spain. ** Centro de Salud Mental San Blas, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Universidad de Alcalá, Madrid. Spain. *** Servicio de Psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain. **** Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Universidad de Alcalá, Madrid. Spain.

Resumen

La adherencia estricta al tratamiento antirretroviral (TAR) es imprescindible para que este sea eficaz en la disminución de la morbimortalidad asociada al VIH. Se ha sugerido que el consumo de sustancias y el deterioro cognitivo constituyen factores de riesgo para una mala adherencia. En este sentido, el objetivo de este estudio es evaluar cuál es la influencia sobre la adherencia al TAR de la disfunción cognitiva, así como del consumo de determinadas sustancias (alcohol, heroína, cocaína, otros estimulantes, cannabis y benzodiazepinas) y/o el tratamiento con metadona, en el marco concreto de una población española de referencia. Se realizó un estudio observacional tipo casos y controles con una muestra de 125 pacientes VIH+, que se dividieron en sujetos malos adherentes (casos) y buenos adherentes al TAR (controles). La adherencia se evaluó mediante el reporte de Farmacia Hospitalaria, contrastada con la escala Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) y la opinión del profesional médico de referencia. La función cognitiva fue evaluada con el Test del Mapa del Zoo y el Trail Making Test (TMT), y el consumo de sustancias, mediante un protocolo de historia clínica semi-estructurada. El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística binaria. Los resultados mostraron que el abuso de alcohol y el deterioro en la función cognitiva ejecutiva, medida por el Test del Mapa del Zoo, constituyen factores de riesgo independientes para una mala adherencia. No se ha demostrado relación de la adherencia al TAR con el consumo de otras sustancias ni con la puntuación obtenida en el TMT. La detección de deterioro cognitivo mediante el Test del Mapa del Zoo, así como del consumo de alcohol, podrían ayudar a desarrollar estrategias de mejora del cumplimiento terapéutico en pacientes VIH+.

Palabras clave: VIH; Tratamiento antirretroviral; Adherencia terapéutica; Deterioro cognitivo; Consumo de sustancias.

Abstract

Strict adherence to antiretroviral treatment (ART) is needed to ensure the effectiveness of HIV treatment. The adverse effects of substance abuse and neurocognitive impairment on medication adherence have both been suggested by several studies. Therefore, the aim of this research is to study the relationship among adherence to ART, cognitive dysfunction, and abuse of certain substances (alcohol, heroin, cocaine, other stimulants, cannabis and benzodiazepines) and/or methadone treatment in our social environment. We performed an observational case-control study with a sample of 125 HIV+ patients, who were classified as patients with poor adherence (cases) and subjects with adequate compliance (controls). Adherence was defined by the Hospital Pharmacy and verified with the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) and the reference physician's clinical impression. Cognitive functioning was measured with the Zoo Map Test and Trail Making Test (TMT). Substance abuse was collected through a semi-structured clinical interview protocol. Statistical analysis was made using a binary logistic regression model. The results indicate that both alcohol abuse and neurocognitive impairment measured by Zoo Map Test were significantly associated with poorer adherence to ART. No significant association was found between adherence and other substance use, or between adherence and TMT score. Screening of cognitive impairment measured by the Zoo Map Test and alcohol abuse may lead to the development of strategies to improve de adherence to ART in HIV+ patients.

Keywords: HIV; Antiretroviral therapy; Medication adherence; Cognitive dysfunction; Substance use.

Recibido: Septiembre 2017; Aceptado: Junio 2018.

Enviar correspondencia a:

Irene Sánchez Rivero. Centro de Salud Mental San Blas. Calle Castillo de Uclés 37; 28037 Madrid.
E-mail: irene.sanchez.rivero@gmail.com

Introducción

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) pertenece a la familia Retroviridae y es causante del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), el cual constituye un problema de salud pública de primera magnitud a nivel mundial (Fauci y Lane, 2005). La instauración de regímenes de tratamiento consistentes en la combinación de fármacos antirretrovirales ha permitido que se ralentice la progresión del VIH. Por tanto, el tratamiento antirretroviral (TAR) ha supuesto una importante disminución de la mortalidad y morbilidad asociada al VIH, y, en muchos casos, convierte una infección que antes era invariablemente mortal en una enfermedad crónica (Lovejoy y Suhr, 2009; Tran, Nguyen, Nguyen, Hoang y Hwang, 2013). No obstante, para conseguir una respuesta clínica y virológica completa, y prevenir la aparición de cepas víricas resistentes, es precisa, entre otros factores, una adherencia estricta al tratamiento. La mayoría de autores defienden que para asegurar la eficacia del TAR, la adherencia debe estar por encima del 90-95%. Sin embargo, mantener una adherencia tan elevada puede resultar difícil para muchos pacientes (Ingersoll, 2004; Lovejoy y Suhr, 2009).

En los últimos años se ha intentado dilucidar qué factores pueden incidir en la adherencia al TAR, con el objetivo de identificar factores de riesgo potencialmente modificables y desarrollar estrategias de mejora de los planes terapéuticos (Thaler, Sayegh, Kim, Castellon y Hinkin, 2015; Tran et al., 2013). Se ha sugerido que pueden estar asociados a un peor cumplimiento el bajo nivel socioeconómico (Peltzer y Pengpid, 2013; Tsuyuki y Surratt, 2015), la presencia de efectos secundarios del tratamiento, la falta de eficacia percibida por los pacientes, el estrés emocional, la ausencia de soporte sociofamiliar, la complejidad de la pauta de tratamiento (Ammassari et al., 2002), la juventud y el deterioro cognitivo (Thaler et al., 2015). Asimismo, se ha propuesto que una peor adherencia se relacione con la presencia de psicopatología, fundamentalmente depresiva (Ammassari et al., 2004); determinados rasgos de personalidad (Hutton y Treisman, 2008), y el consumo de sustancias (Azar et al., 2015). No obstante, existen escasos estudios realizados a este respecto en nuestro contexto sociocultural, por lo que creemos que es necesario investigar las citadas asociaciones en la población española.

El VIH es un virus neurotrópico que invade el sistema nervioso central (SNC) de forma precoz, produciendo neurotoxicidad, neuroinflamación y neurodegeneración. El efecto pernicioso en el SNC puede ocurrir por la acción directa del virus, o bien de forma indirecta a través de la inmunodepresión, la cual puede afectar al SNC en forma de infecciones oportunistas y neoplasias: criptococosis, toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma cerebral primario, etc. (Bragança y Palha, 2011; Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida [GeSIDA] y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida [SPNS],

2014). Previamente a la introducción del TAR, un gran número de pacientes desarrollaba un deterioro cognitivo grave en la última etapa de la enfermedad, denominado *demencia asociada al VIH* (HAD, por sus siglas en inglés) por la Asociación Americana de Neurología en 1991. Esta se diferenció de otra entidad en la que no se cumplían criterios de demencia, pero sí existían alteraciones leves que interferían en la vida diaria: *alteración cognitiva motora menor* (MCMD). En los últimos años, la HAD es cada vez menos frecuente; sin embargo, se ha objetivado que un porcentaje de pacientes de larga evolución presenta deterioro cognitivo, incluso algunos con la infección sistemáticamente bien controlada (Cysique y Brew, 2009; GeSIDA y SPNS, 2014; Solomon y Halkitis, 2008). Con el progreso de la enfermedad, frecuentemente se produce un declive en la función ejecutiva, el funcionamiento motor, la atención, la memoria y la velocidad de procesamiento, y sobrevienen también cambios conductuales, así como apatía y letargia (Anand, Springer, Copenhaver y Altice, 2010; Andrade et al., 2013; Vázquez-Justo, Vergara-Moragüe, Piñón-Blanco, Guillén-Gestoso y Pérez-García, 2016). Antinori et al. (2007) realizaron una revisión nosológica de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH (“criterios de Frascati”), siendo englobadas en el término *trastornos neurocognitivos asociados al VIH* (HAND). La nueva clasificación propuesta divide esta entidad en tres categorías: *alteración cognitiva asintomática* (ANI), *trastorno cognitivo leve asociado al VIH* (MND) y *demencia asociada al VIH* (HAD). Las dos primeras se caracterizan por el desarrollo de una discapacidad ligera en al menos dos dominios neurocognitivos, sin llegar a cumplir criterios de demencia, y sin interferencia o con interferencia leve, respectivamente, en el funcionamiento habitual del individuo. En la demencia asociada al VIH existe una marcada discapacidad e interferencia en la vida diaria (Antinori et al., 2007; GeSIDA y SPNS, 2014).

En los últimos años, numerosos estudios han expuesto que este deterioro cognitivo es otro de los factores que se relacionan con una peor adherencia al TAR (Andrade et al., 2013; Hinkin et al., 2004; Lovejoy y Suhr, 2009). Un funcionamiento cognitivo mermado puede condicionar la presencia de “olvidos”, que es la razón más frecuente para la pérdida de tomas en el tratamiento (Ammassari et al., 2004; Blackstone, Woods, Weber, Grant y Moore, 2013; Hinkin et al., 2002). Otros autores han planteado que es la mala adherencia al TAR la que condiciona una peor evolución cognitiva, ya que acelera la progresión de la enfermedad (Cysique y Brew, 2009; Waldrop-Valverde et al., 2006). No obstante, resulta plausible que se trate en realidad de una relación bidireccional (Andrade et al., 2013; Hinkin et al., 2004; Lovejoy y Suhr, 2009). Hay que tener en cuenta, además, que el TAR habitualmente supone un régimen de tratamiento complejo, que implica mecanismos relacionados con la planificación y la toma de decisiones, y por tanto requieren una notable demanda cognitiva. En tal caso, el

déficit cognitivo ha de tenerse en cuenta en el diseño del tratamiento, con el objetivo de establecer un régimen apropiado para las características de cada paciente (Blackstone et al., 2013; Hinkin et al., 2002; Solomon y Halkitis, 2008). No existe uniformidad en la literatura respecto a qué áreas cognitivas influyen más en la adherencia al TAR. Según la evidencia disponible, una peor adherencia podría asociarse a déficits en las funciones ejecutivas, la capacidad de aprendizaje, la atención, la memoria de trabajo, la memoria prospectiva y la velocidad de procesamiento. No obstante, los resultados son heterogéneos entre los distintos estudios y los mecanismos subyacentes de esta relación no han sido dilucidados (Ammassari et al., 2004; Andrade et al., 2013; Lovejoy y Suhr, 2009). Conocer qué parcelas de la cognición son determinantes en la adherencia, nos permitiría implementar estrategias para contrarrestar los fallos debidos a la disfunción cognitiva (Altice, Kamarulzaman, Soriano, Schechter y Friedland, 2010; Blackstone et al., 2013; Hinkin et al., 2002).

El trastorno por consumo de sustancias tiene una prevalencia muy elevada en pacientes VIH+, en los cuales es especialmente problemático, por varias razones: se asocia directa e indirectamente con un incremento en la transmisión del virus, con un empeoramiento del estado inmunológico independientemente de los factores relacionados con el tratamiento, con un aumento de la morbimortalidad en general, así como con una peor adherencia al TAR (Altice et al., 2010; Parsons, Starks, Millar, Boonrai y Marcotte, 2014). Las sustancias que han demostrado ser factores de riesgo para una mala adherencia son principal, aunque no exclusivamente, alcohol, cannabis, cocaína, anfetaminas y heroína. Sin embargo, los resultados respecto a esta asociación no son homogéneos en todos los estudios (Altice et al., 2010; Waldrop-Valverde et al., 2006). Mientras que existe un consenso bastante extenso sobre la influencia negativa sobre la adherencia al TAR del consumo de alcohol (Azar, Springer, Meyer y Altice, 2010; Gonzalez, Barinas y O’Cleirigh, 2011), y del consumo de cocaína (Meade, Conn, Skalski y Safren, 2011; Rosen et al., 2013); los resultados son dispares para sustancias como el cannabis (González-Álvarez, Madoz-Gúrpide, Parro-Torres, Hernández-Huerta y Ochoa Mangado, 2019; Lovejoy y Suhr, 2009). Respecto a los opioides, el consumo de heroína se ha asociado a una peor adherencia (Azar et al., 2015). Existen resultados contradictorios sobre la influencia en la adherencia de encontrarse en un programa de mantenimiento con metadona (PMM) en usuarios de drogas por vía parenteral (Azar et al., 2015; Cohn et al., 2011). En los pacientes que consumen múltiples sustancias, se ha sugerido que la combinación de alcohol y cannabis podría ser más negativa para la adherencia que el uso exclusivo de alcohol, y a su vez la combinación de alcohol y cocaína podría asociarse con los peores resultados en adherencia (Parsons et al., 2014). El tipo de sustancia y el patrón de consumo podrían ser factores influyentes en esta

asociación. Han sido propuestos diversos mecanismos que podrían sustentar esta asociación: un estilo de vida caótico, con horarios inestables (Hinkin et al., 2007; Ingersoll, 2004), un aumento en el olvido de tomas (Anand et al., 2010; Ingersoll, 2004), el fallo en el control de impulsos y la desinhibición favorecidos por el consumo (Anand et al., 2010; Hinkin et al., 2007). Asimismo, algunos pacientes omiten voluntariamente las tomas durante los periodos de consumo, por creerlo incompatible con el tratamiento (Gonzalez et al., 2011; Kalichman et al., 2015).

Por otra parte, el consumo crónico de sustancias puede suponer un incremento en el riesgo de deterioro cognitivo temprano (Altice et al., 2010; Anand et al., 2010; Vázquez-Justo et al., 2016). Los individuos que consumen opioides muestran déficits en la atención, memoria y función ejecutiva tanto durante su uso activo como en la abstinencia temprana. Además, se ha sugerido que la dependencia a opioides empeora los trastornos neurocognitivos asociados al VIH, porque favorecen la replicación vírica a través de un efecto negativo directo sobre el sistema inmune. Este efecto es aún más evidente en combinación con cocaína (Anand et al., 2010). Existe una mayor disfunción cognitiva y peor adherencia terapéutica en consumidores activos de cocaína respecto a abstinentes. Se ha sugerido que el deterioro cognitivo modera parcialmente esta asociación entre consumo de cocaína y adherencia al TAR (Gonzalez et al., 2011; Meade et al., 2011). Respecto al alcohol, la dependencia puede causar daño cerebral persistente, atrofia subcortical e hipometabolismo en lóbulos frontales. Además, se ha descrito un efecto pernicioso sinérgico del consumo de alcohol y la infección por VIH en el SNC, ya que el deterioro cognitivo asociado al consumo crónico de alcohol es mayor en individuos VIH+ que en VIH- (Anand et al., 2010). Todo ello parece sugerir que existe una interrelación entre el deterioro cognitivo, la adherencia al TAR y el consumo de sustancias (Anand et al., 2010; Hinkin et al., 2007).

El presente trabajo pretende analizar la relación entre el consumo de sustancias y la función cognitiva en la adherencia al TAR en pacientes VIH+. Aunque existe literatura internacional al respecto, las referencias sobre la repercusión del consumo de sustancias y la disfunción cognitiva en la adherencia al TAR son limitadas en el entorno asistencial de la población española (González-Álvarez et al., 2019; Ortego, Huedo-Medina, Vejo y Llorca, 2011). La hipótesis de este estudio es que el consumo de sustancias y el deterioro cognitivo pueden influir negativamente en la adherencia al TAR en pacientes VIH+.

Metodología

Ámbito y población de estudio

Un total de 125 pacientes fueron incluidos en este estudio. Previamente al presente artículo, se reportaron datos preliminares de un subconjunto de estos individuos en

otra publicación de nuestro grupo de trabajo (González-Álvarez et al., 2019). En el citado artículo se estudió la relación entre la adherencia al TAR y el consumo de alcohol, asociado o no al uso de otras sustancias; en este trabajo se introduce, además, el estudio del componente cognitivo.

Constituyeron criterios de inclusión: edad comprendida entre 18 y 65 años, diagnóstico de infección por VIH, encontrarse en seguimiento regular en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, haber iniciado TAR al menos un año antes de la evaluación, y que este fuera dispensado únicamente a través del Servicio de Farmacia Hospitalaria de dicho hospital. Se consideró seguimiento regular haber acudido al menos a dos citas concertadas en el último año (Tripathi, Youmans, Gibson y Duffus, 2011).

Constituyeron criterios de exclusión: los procesos infecciosos agudos activos, los procesos oncológicos activos, las discrepancias en la clasificación de los pacientes como buenos o malos adherentes entre los diferentes métodos de clasificación utilizados, y el reporte de una tasa de adherencia entre el 90% y el 95%. La adherencia al TAR se evaluó mediante el porcentaje de recogida del tratamiento durante el año previo a la evaluación, según el reporte de Farmacia Hospitalaria. Este dato se verificó mediante el cuestionario Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ), instrumento de evaluación del cumplimiento terapéutico, validado para su uso en pacientes con VIH (Knobel et al., 2002). En base a ambos parámetros, se clasificaron los pacientes como buenos o malos adherentes, y se informó a su correspondiente médico de referencia del Departamento de Enfermedades Infecciosas del grupo al que había sido asignado cada paciente. Si existía incongruencia entre la adherencia reportada por Farmacia Hospitalaria y el resultado del SMAQ, o si la impresión clínica del profesional de referencia discrepaba del resultado de la clasificación de los dos métodos anteriores, los pacientes eran excluidos. Al no existir consenso sobre la adherencia mínima efectiva (Viswanathan et al., 2015), se optó por los límites mínimo y máximo más conservadores, con la finalidad de aumentar la potencia de clasificación del método. Por este motivo se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que se reportaron adherencias entre el 90% y el 95%.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados, aceptaron su participación y firmaron el Consentimiento Informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Tipo y diseño general del estudio

Se trata de un estudio observacional transversal tipo casos y controles. Los pacientes fueron asignados a cada uno de los grupos en función de la adherencia al TAR. Se consideran “casos” los pacientes con mala adherencia al TAR, definidos, según el reporte de Farmacia Hospitalaria,

como aquellos pacientes que hubiesen retirado menos del 90% de las tomas del TAR durante el último año. Conforman los “controles” pacientes con la misma procedencia, que, en el momento de entrar al estudio, se diferenciaban exclusivamente por su buena adherencia al TAR, definida como aquellos que hubiesen retirado más del 95% de las tomas durante el último año (Paterson et al., 2000).

Procedimiento de recogida de la muestra:

La selección de los casos se realizó a través de un muestreo consecutivo de un listado de pacientes no adherentes generado de forma ordinaria y con frecuencia mensual por Farmacia Hospitalaria. Los controles fueron seleccionados por muestreo consecutivo del listado de pacientes citados en la consulta monográfica de VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas. La recogida de muestra tuvo lugar entre mayo 2013 y septiembre 2015.

Procedimiento de recogida de datos:

La recogida de variables se implementó según un protocolo de historia clínica semi-estructurada especialmente diseñada para esta investigación, en el que se incluyó la escala SMAQ. Asimismo, fue incluida en el protocolo una batería de pruebas neuropsicológicas validadas para la población española, entre las que se encontraban el Trail Making Test (TMT) y el Test del Mapa del Zoo.

- El Test del Mapa del Zoo forma parte de la batería de exploración neuropsicológica Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). Esta herramienta es usada especialmente para medir la habilidad de planificación como parte de las funciones ejecutivas. La planificación puede definirse como la habilidad para organizar la conducta en relación a un objetivo específico que debe ser alcanzado a través de una serie de pasos intermedios. Se ha sugerido que es un proceso que consta de dos pasos: formulación y ejecución. La formulación es la habilidad mental para desarrollar una estrategia lógica que guíe el curso de acción, mientras que la ejecución es la competencia de llevar a cabo el plan desarrollado en la formulación (Oosterman, Wijers y Kessels, 2013).
- El TMT es uno de los instrumentos de mayor difusión y uso en las evaluaciones neuropsicológicas que pretenden medir velocidad de procesamiento y funcionalidad ejecutiva. Diversos estudios coinciden en afirmar que tiene una estructura compleja que engloba diversos mecanismos cognitivos. La búsqueda visual, la velocidad perceptiva/motora, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la inteligencia general son algunos de los constructos más frecuentemente citados que se piensa contribuyen a la realización de la prueba. Consta de dos partes: la A examina principalmente habilidades visoperceptivas y la B implica, principalmente, la memoria de trabajo

y secundariamente, la flexibilidad para el cambio de tarea (Sánchez-Cubillo et al., 2009).

Definición de las variables del estudio

Se recogieron variables sociodemográficas, como edad, sexo, raza, estado civil, nivel socioeconómico, nivel educativo y laboral. Con el objetivo de aumentar la potencia estadística del análisis, algunas variables fueron recodificadas, preservando un sentido clínico. Se consideró profesión no cualificada las categorías de ausencia de profesión, ama de casa, estudiante y obrero no cualificado; mientras que se clasificaron como cualificados los obreros con cualificación laboral, empleados, funcionarios y profesiones liberales. Respecto al nivel sociodemográfico, se consideró riesgo económico el hecho de acumular deudas, no poder afrontar pagos o necesidad de ayuda externa a su unidad familiar.

Asimismo, se incluyeron variables de la infección por VIH y su tratamiento: coinfección por Virus de la Hepatitis C (VHC), tiempo en seguimiento, tiempo en tratamiento con TAR, número de tomas de medicación al día, número de pastillas al día y presencia de figura de supervisión del tratamiento, entre otras. Se describió la historia de consumo de sustancias en los 12 meses previos a la evaluación (alcohol, cocaína, heroína, cannabis, estimulantes y benzodiazepinas, además del tratamiento con metadona). Se categorizó el consumo de alcohol en consumo perjudicial y consumo no problemático, según los criterios de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (Organización Mundial de la Salud [O.M.S.], 1992). Para el resto de sustancias, se incluyó como positivo cualquier patrón de consumo, si bien todos los individuos que admitieron consumo presentaban frecuencia al menos semanal. Se recogió también la presencia de conductas de riesgo asociadas al uso de sustancias por vía parenteral: compartir jeringuillas y reutilizarlas. Respecto a las pruebas neuropsicológicas, en el Test del Mapa del Zoo se recogió la variable principal “puntuación total” y cuatro variables secundarias: “número de aciertos”, “número de errores”, “tiempo de planificación” y “tiempo total de realización de la prueba”. Se definieron las variables “puntuación TMT-A” y “puntuación TMT-B”, en ambos casos la puntuación se obtuvo directamente según el tiempo empleado en completar la tarea.

Análisis estadístico

Se realizó en primer lugar un análisis bruto de los resultados. Se comprobó que las variables cuantitativas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogórov-Smirnov y la visualización de las gráficas. En los casos de discrepancia, se siguió la información gráfica. Respecto al análisis descriptivo, en las variables que seguían una distribución normal, los resultados se expresaron como media y desviación típica. En las variables no paramétricas, se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico entre 25% y 75%. En las variables cualitativas, el estadístico descriptivo

fue el porcentaje. La comparación entre casos y controles se realizó a través del estadístico Chi-cuadrado de Pearson en las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se recurrió al estadístico t de Student para muestras independientes, y para aquellas en las que al menos uno de los grupos no seguía una distribución normal, se utilizó el estadístico U de Mann Whitney.

Por último, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria por el método de “pasos hacia atrás” (razón de verosimilitud). Inicialmente fueron incluidas variables que habían demostrado estar relacionadas con la adherencia al TAR en el análisis bruto, y que, a su vez, cumplían el criterio de plausibilidad biológica, y tenían relación con el objeto de nuestro estudio. También se incluyeron variables que habían demostrado ser interesantes en la literatura previa. Las variables introducidas en el análisis multivariante fueron las siguientes: edad, género, nivel socioeconómico, nivel educativo, número de pastillas prescritas al día, conductas de riesgo en relación a compartir jeringuillas, presencia de supervisión de la mediación por parte de terceros, coinfección con VHC, consumo de sustancias (alcohol, cannabis, cocaína, heroína y tratamiento con metadona) y puntuación en pruebas psicométricas (Zoo y TMT-B).

Se consideró la significación de los datos a partir de un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Resultados del análisis descriptivo y del análisis bruto

Descripción general de la muestra y análisis comparativo de variables sociodemográficas y clínicas. Se analizó una muestra total de 125 sujetos, 79 controles y 46 casos. De ellos, el 68% fueron varones y el 84% de raza caucásica. La mediana de edad de la muestra fue 48,4 años (RIQ: 43,6 – 52,8).

No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles en cuanto a las variables sexo, edad, raza y estado civil. La ausencia de diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de casos en la variable edad la excluye como un posible factor de confusión en relación al deterioro cognitivo. Sí se halló diferencia significativa en el nivel académico, ya que la frecuencia de estudios superiores fue mayor en los controles ($p = 0,001$). Asimismo, los casos tenían una menor cualificación profesional ($p = 0,027$), y un peor nivel socioeconómico ($p < 0,001$). Tanto el nivel académico como el nivel socioeconómico fueron incluidos en el análisis multivariante con el objetivo de estudiar la hipótesis de nuestro estudio con independencia de la posible influencia de estas variables no homogéneas entre casos y controles. La cualificación laboral no fue incluida por su menor significación estadística y por la necesidad de limitar el número de variables introducidas en el análisis multivariante de forma proporcionada a nuestro tamaño muestral. No se encontraron diferencias

Tabla 1. Análisis comparativo de variables sociodemográficas.

		Controles n (%)	Casos n (%)	χ^2 p
Sexo	Varón	52 (65,8%)	33 (71,7%)	0,494
	Mujer	27 (34,2%)	13 (28,3%)	
Raza	Caucásica	70 (88,6%)	35 (76,1%)	0,066
	Otras	9 (11,4%)	11 (23,9%)	
Estado civil	En pareja	28 (35,4%)	18 (39,1%)	0,680
	Otros	51 (64,6%)	28 (60,9%)	
Nivel académico	Primaria/Graduado	32 (40,5%)	33 (71,7%)	0,001
	Bachiller/FP*/Universidad	47 (59,5%)	13 (28,3%)	
Profesión	No cualificada	31 (40,3%)	28 (60,9%)	0,027
	Cualificada	46 (59,7%)	18 (39,1%)	
Nivel socioeconómico	Sin problemas económicos	69 (87,3%)	21 (45,7%)	<0,001
	Riesgo económico	10 (12,7%)	25 (54,3%)	
Supervisión del tratamiento	Nunca	71 (89,9%)	30 (65,2%)	0,001
	A veces/siempre	8 (10,1%)	16 (34,8%)	

Nota. *FP: Formación profesional.

Tabla 2. Análisis comparativo de variables clínicas.

	Controles Mediana (RIQ ^y)	Casos Mediana (RIQ ^y)	U de Mann -Whitney p
Edad (años)	49,1 (45,3 – 53,4)	46,4 (6,3)*	0,079
Tiempo en seguimiento (años)	15,0 (8,0 – 21,0)	18,0 (9,0 – 22,0)	0,125
Tiempo en tratamiento (años)	13,0 (5,0 – 19,0)	16,5 (8,0 – 20,0)	0,176
Número de pastillas/día	2,0 (1,0 – 3,0)	3,0 (2,7 – 4,0)	0,002
Número de tomas/día	1,0 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	0,866

Nota. ^yRango intercuartílico (Q₂₅ – Q₇₅); *Media (Desviación estándar).

entre casos y controles para las variables tiempo en tratamiento, tiempo en seguimiento y número de tomas de medicación al día. Sí existió una diferencia estadísticamente significativa en el número de pastillas que componían el tratamiento diario entre ambos grupos, que es mayor en los casos ($p = 0,002$). También resultó significativa la mayor necesidad en los casos de supervisión del TAR por parte de terceros ($p = 0,001$) (Tablas 1 y 2).

La coinfección por el VHC fue significativamente mayor en el grupo de los casos (70,5% frente al 34,6% de los controles, $p < 0,001$). Asimismo, los casos presentaron mayores conductas de riesgo en relación a compartir jeringuillas (58,7% frente a 26,6%, $p < 0,001$).

Tabla 3. Análisis comparativo de variables relacionadas con el consumo de sustancias en el último año.

	Controles n (%)	Casos n (%)	χ^2 p
Cualquier sustancia ilegal	24 (30,4%)	31 (67,4%)	<0,001
Alcohol (problemático)	12 (15,2%)	22 (47,8%)	<0,001
Cannabis	24 (30,4%)	19 (41,3%)	0,215
Cocaína	14 (17,7%)	21 (45,7%)	0,001
Otros estimulantes	0 (0%)	3 (6,5%)	0,022
Heroína	3 (3,8%)	7 (15,2%)	0,023
Tratamiento con metadona	5 (6,3%)	16 (34,8%)	<0,001
Benzodiazepinas	2 (2,5%)	10 (21,7%)	<0,001

Análisis comparativo de variables relacionadas con el consumo de sustancias en el último año. El 67,4% de los casos y el 30,4% de los controles presentaron consumo de sustancias ilegales en el último año, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El consumo problemático de alcohol fue mayor en los casos ($p < 0,001$). Igualmente fue más frecuente entre los casos el consumo de cocaína ($p = 0,001$), de otros estimulantes ($p = 0,022$) y de heroína ($p = 0,023$). El número de sujetos que se encontraban en PMM para la adicción a opiáceos fue significativamente mayor en los casos ($p < 0,001$). También el abuso de benzodiazepinas fue estadísticamente más frecuente entre los casos ($p < 0,001$). No se hallaron diferencias significativas respecto al consumo de cannabis (Tabla 3).

Análisis comparativo de variables relacionadas con las pruebas neuropsicológicas. En el Test del Mapa del Zoo se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en cuatro de las cinco variables que contemplamos en nuestra corrección, siempre con mejor rendimiento en los controles: en puntuación total ($p = 0,002$), en número de aciertos ($p = 0,045$), en número de errores ($p = 0,014$), y en tiempo total de la realización de la prueba ($p = 0,038$). Respecto al TMT, en ambas partes los casos tardan significativamente más tiempo en completar las pruebas que los controles (TMT-A: $p = 0,003$ y TMT-B: $p = 0,001$) (Tabla 4).

Análisis ajustado de variables relacionadas con la adherencia al TAR. Regresión logística

De los 125 sujetos de la muestra total, se incluyeron en el análisis ajustado 111 (88,8%). De ellos, 74 fueron controles y 37 fueron casos. La pérdida de 14 sujetos se debe a que estos tenían incompleta alguna de las variables que fueron introducidas en el análisis, en concreto la puntuación en

Tabla 4. Análisis comparativo de las variables relacionadas con las pruebas neuropsicológicas.

		Controles Mediana (RIQ ^a)	Casos Mediana (RIQ ^a)	U de Mann Witney <i>p</i>
Trial Making Test	TMT-A (segundos)	41,0 (34,0 – 54,0)	53,5 (39,5 – 74,2)	0,003
	TMT-B (segundos)	85,0 (67,0 – 124,5)	143,0 (86,0 – 200,0)	0,001
Test del Mapa del Zoo	Nº aciertos	8,0 (7,0 – 8,0)	7,0 (7,0 – 8,0)	0,045
	Nº errores	1,0 (0,0 – 1,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	0,014
	Puntuación total	7,0 (6,0 – 8,0)	5,0 (3,5 – 5,0)	0,002
	Tiempo de planificación (segundos)	75,0 (39,0 – 146,0)	70,0 (22,5 – 121,0)	0,205
	Tiempo total (segundos)	145,0 (89,0 – 203,5)	187,5 (126,0 – 240,0)	0,038

Nota. ^aRango intercuartílico (Q25 – Q75).

Tabla 5. Regresión logística, método "Introducir".

	B	Error estándar	Wald	Grados libertad	<i>p</i>	Exp(B)	IC 95% para Exp(B)
Edad	-0,110	0,046	5,852	1	0,016	0,896	0,819 – 0,979
Sexo	-1,338	0,655	4,173	1	0,041	0,262	0,073 – 0,947
Número de pastillas	0,514	0,211	5,938	1	0,015	1,672	1,106 – 2,528
Nivel socioeconómico	1,296	0,637	4,136	1	0,042	3,654	1,048 – 12,737
Coinfección VHC	1,821	0,662	7,563	1	0,006	6,178	1,687 – 22,620
Alcohol	1,223	0,604	4,103	1	0,043	3,398	1,040 – 11,100
Zoo Puntuación total	-0,417	0,142	8,662	1	0,003	0,659	0,500 – 0,870
Constante	-0,463	2,497	0,034	1	0,853	0,630	

TMT-B y/o la puntuación total en el Zoo Map. El motivo de pérdida es el abandono de la entrevista con anterioridad a su finalización, en relación posiblemente a la fatiga del paciente y a una duración prolongada de aquella. Se realizaron modelos de imputación múltiple de los valores perdidos, que no mostraron cambios de interés ni mejoría significativa del modelo final; por este motivo se decidió asumir las pérdidas.

El modelo final clasifica correctamente al 82,9% de la muestra global, con mayor especificidad que sensibilidad (prueba de Hosmer y Lemeshow: 90,5% de los controles y 67,6% de los casos); y explica un 53,4% de la variable adherencia.

En la Tabla 5 se indican las variables que muestran relación con la adherencia al TAR de forma estadísticamente significativa.

Datos sociodemográficos y clínicos. Según los resultados obtenidos, aumentan el riesgo de mala adherencia: una menor edad, el género masculino, un nivel socioeconómico bajo, una pauta de TAR consistente en un mayor número de pastillas al día y la coinfección por VHC. En nuestro modelo, no han demostrado asociación con mala adherencia la conducta de riesgo consistente en compartir jeringuillas, la necesidad de supervisión del tratamiento ni el nivel educativo del paciente.

Consumo de sustancias. El consumo perjudicial de alcohol incrementa por 3,398 (IC95% 1,040 – 11,100) el riesgo de ser clasificado como mal adherente, frente a la situación de abstinencia o consumo no problemático, una vez ajustado por las variables señaladas en la Tabla 5. Sin embargo, los consumos de cannabis, cocaína o heroína y el uso terapéutico de metadona no se asocian significativamente con un empeoramiento en la adherencia terapéutica.

Pruebas neuropsicológicas. La puntuación total obtenida en el Mapa del Zoo, tras el ajuste por las variables señaladas en la Tabla 5, se relaciona significativamente con la adherencia al TAR. Cada punto adicional en la puntuación de dicho

test multiplica por 0,659 la probabilidad de ser considerado mal adherente. A la inversa, cada punto adicional multiplica por 1,517 (IC95% 1,149 – 2,000) la probabilidad de ser considerado buen adherente. Sin embargo, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en el TMT-B y la adherencia.

Discusión

El objetivo del presente estudio es estudiar si el consumo de sustancias y el deterioro cognitivo, evaluado mediante el Test del Mapa del Zoo y el TMT; influyen negativamente en la adherencia al TAR en pacientes VIH+. Los resultados obtenidos confirman parcialmente nuestra hipótesis de partida.

Las diferencias en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas entre casos y controles fueron significativas para casi la totalidad de las variables estudiadas. En el análisis bruto del Test del Mapa del Zoo se halló diferencia en cuatro de las cinco variables contempladas. No se observó diferencia significativa en la variable tiempo de planificación entre casos y controles, aunque el tiempo total de ejecución sí es significativamente mayor en los malos adherentes. Esto puede deberse a que los casos, en promedio, comenzaban la tarea de forma impulsiva y sobreestimando su capacidad de resolución, y sin embargo luego requerían más tiempo para completar la prueba y cometían más errores. De las variables neuropsicológicas introducidas en el análisis multivariante (TMT-B y puntuación total en el Mapa del Zoo) esta última fue la única que mantuvo la asociación estadísticamente significativa con la variable adherencia en el modelo final de regresión logística, tras el ajuste por el resto de variables. El TAR suele ser una pauta compleja cuyo adecuado cumplimiento precisa de habilidades de planificación y ejecución; por tanto, parece coherente que una dificultad en la planificación, medida por el Test del Mapa del Zoo, repercuta en una peor capacidad de adherirse a dicha pauta. Estos resultados son congruentes con los hallados otros estudios, en los que se ha demostrado asociación significativa entre una alteración en las funciones ejecutivas y una peor adherencia al TAR (Andrade et al., 2013; Waldrop-Valverde et al., 2006).

Resulta también significativo que los casos obtuvieron peores rendimientos que los controles en la ejecución de ambas versiones del TMT en el análisis bruto. Esto respalda los resultados obtenidos en estudios previos que relacionan un déficit en la memoria de trabajo, analizada mediante el TMT, con una peor adherencia al TAR (Wagner, 2002). No obstante, existe mayor respaldo en la literatura para la asociación entre la adherencia y la versión B del TMT (Solomon y Halkitis, 2008; Thaler et al., 2015). Debido a la necesidad de introducir un número de variables proporcionado para nuestro tamaño muestral, se decidió no incluir la versión A del TMT en el análisis multivarian-

te. Aun así, el TMT-B no demostró significación estadística en el modelo final, posiblemente porque existe un solapamiento entre las áreas evaluadas por el Mapa del Zoo y el TMT-B.

La asociación entre consumo de alcohol y peor adherencia se mantiene en nuestro modelo de regresión logística tras el ajuste por otros consumos, por lo que el alcohol sería un factor de riesgo para una mala adherencia independientemente del uso de otras sustancias. Según los resultados que arroja el análisis bruto, el consumo de heroína, cocaína y otros estimulantes son significativamente mayores en los malos adherentes; sin embargo, la asociación no se mantiene en el modelo multivariante. Este último hallazgo contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios: Azar et al. (2015) encontraron una relación significativa entre una peor adherencia y el uso de cocaína y heroína intravenosas, independientemente; y Rosen et al. (2013) sugieren un efecto negativo del consumo de alcohol, heroína, cocaína y otros estimulantes sobre la adherencia. Es posible que el no hallazgo de dicha relación en nuestro estudio se deba al escaso número de sujetos que reportan dichos consumos, que los pacientes con consumos más graves no estén representados en nuestra muestra, o que exista un solapamiento entre consumo de alcohol y estas sustancias. No se ha encontrado diferencia significativa en el consumo de cannabis entre casos y controles, lo que respalda los resultados de estudios previos (Rosen et al., 2013; Slawson et al., 2015). Respecto a los programas de PMM en usuarios de drogas por vía parenteral, son estadísticamente más frecuentes en malos adherentes en el análisis bruto, pero no resulta significativa esta asociación en el análisis multivariante. Este hallazgo difiere de los sugerido por otros autores (Malta, Strathdee, Magnanini y Bastos, 2008), y podría deberse a que, en nuestra muestra, el perfil de paciente en PMM se corresponde con un peor nivel socioeconómico y situación clínica, lo cual sería congruente con los hallazgos de otros estudios (Martínez-Luna et al., 2018; Pedrero-Pérez y Grupo MethaQoL, 2017).

Los resultados muestran que la coinfección por VHC fue significativamente más frecuente entre los pacientes con mala adherencia. Esta variable no ha demostrado influir en la adherencia al TAR en otros estudios anteriores (Shuper et al., 2016). Es posible que la coinfección por VHC se asocie a factores que dificulten la adherencia: mayor presencia de hepatotoxicidad, menor eficacia del TAR, mayor prevalencia del consumo de sustancias, peor rendimiento cognitivo y mayor marginalización social. No obstante, esta posible relación excede el objetivo de nuestro trabajo, siendo precisos otros estudios más específicos para caracterizarla. Los pacientes con peor nivel socioeconómico presentan mayor probabilidad de ser malos adherentes en el análisis multivariante, hallazgo que coincide con estudios anteriores (Tsuyuki y Surratt, 2015). Como ya se

había sugerido por otros autores (Nachega et al., 2014), en nuestro estudio las pautas de TAR consistentes en mayor número de pastillas, se relacionan con una peor adherencia. No obstante, resulta plausible que esta situación se retroalimente, de manera que un peor estado inmunológico, relacionado con una peor adherencia y con las resistencias desarrolladas en ese contexto, haga necesaria una pauta de tratamiento más compleja, que a su vez dificulta más la adherencia. Por otra parte, no existe diferencia entre el número de tomas al día, lo cual probablemente refleja un esfuerzo de los profesionales en simplificar las pautas de tratamiento, a pesar de que los casos precisan mayor número de pastillas al día.

De los datos obtenidos en nuestro trabajo, se deduce que el consumo perjudicial de alcohol y un peor funcionamiento cognitivo ejecutivo, medido por el Mapa del Zoo, se relacionan significativamente con una mala adherencia al TAR. Este hallazgo corrobora en el entorno de la población española gran parte de los resultados publicados en la literatura internacional (Andrade et al., 2013; Azar et al., 2010; Thaler et al., 2015). Respecto a nuestro país, en el metaanálisis realizado por Ortego et al. (2011) se encontró relación entre la mala adherencia y el consumo de alcohol y de otras sustancias, pero únicamente en el modelo univariante; el deterioro cognitivo no fue estudiado. En el estudio previo realizado por nuestro grupo (González-Álvarez et al., 2019) se halló que el consumo perjudicial de alcohol constituye un factor de riesgo de mala adherencia al TAR, de manera independiente al consumo de otras sustancias.

Parte de las limitaciones de este estudio pueden estar relacionadas con la procedencia de la muestra: una consulta externa del Servicio de Enfermedades Infecciosas de un hospital que constituye un centro de referencia para el tratamiento del VIH. Es posible que, por el contexto asistencial, se trate de una población envejecida, con elevado tiempo promedio de seguimiento y tratamiento, y en la que estarían excluidos los casos más graves, que tendrían mayor dificultad para mantener un seguimiento regular en la consulta. Por otra parte, la pérdida de sujetos en el análisis multivariante, aunque pequeña, puede haber supuesto un sesgo de exclusión de los perfiles más deteriorados, que pueden haber presentado más dificultades para completar los test.

Los instrumentos empleados en este trabajo para estudiar el deterioro cognitivo miden particularmente las funciones ejecutivas. En este sentido, otra posible limitación podría ser no haber ampliado la exploración a otros dominios cognitivos.

Respecto al consumo de sustancias, no se utilizaron métodos para corroborar los criterios de abuso/dependencia o trastorno por consumo, solamente se registró, mediante entrevista con el paciente, la presencia o ausencia de consumo en el último año, y no se realizaron pruebas de

cribado en muestras biológicas. Por otra parte, la prevalencia del consumo de heroína, cocaína y otros estimulantes es escasa en la muestra, lo cual puede haber limitado la capacidad de evaluación del efecto real de dichas variables en la adherencia. Asimismo, es posible que exista un sesgo respecto a los pacientes con patrones de consumo más graves, los cuales pueden no haber sido incluidos por no cumplir el criterio de un seguimiento ambulatorio regular. Por todo ello, los resultados son únicamente extrapolables a una población de perfil similar. Sería necesario estudiar la repercusión del deterioro cognitivo y el consumo de sustancias en la adherencia al TAR en poblaciones caracterizadas por consumos más graves, mayor deterioro psicosocial y menor acceso a recursos sanitarios, para conocer la naturaleza de esta asociación en pacientes de ese perfil.

Otra posible limitación es que el método de cuantificación de la adherencia por parte del Servicio de Farmacia Hospitalaria se basa en la retirada de la medicación, no estrictamente en su consumo. Por tanto, estarían sesgados en la recogida de información los defectos en el horario de las tomas, la duplicidad de tomas o el extravío de medicación. No obstante, una posible fortaleza del estudio es que este recuento se comprueba mediante dos métodos complementarios: el instrumento SMAQ y la opinión del profesional responsable. Este diseño podría disminuir el riesgo de sobreestimar la adherencia y aumentar la probabilidad de una correcta clasificación de los pacientes (Henegar et al., 2015).

La importancia de una adecuada adherencia al TAR ya ha sido ampliamente descrita como medio para reducir la morbimortalidad asociada al VIH (Lovejoy y Suhr, 2009; Thaler et al., 2015). Los pacientes con disfunción cognitiva, así como aquellos que consumen sustancias ilegales y/o alcohol de forma problemática, tienen más riesgo de ser malos adherentes. Como ya se había sugerido en la literatura previa, estas variables actúan como factores de riesgo independientes, cuyos efectos combinados son sumatorios para una mala adherencia (Moore et al., 2012; Thaler et al., 2015). No obstante, el presente estudio no permite dilucidar los mecanismos que sustentan esta asociación. Posiblemente el deterioro cognitivo sea, en parte, un mediador entre el consumo de sustancias y la adherencia al TAR, como se ha sugerido en estudios previos (Gonzalez et al., 2011; Meade et al., 2011). Sería preciso realizar estudios con mayor tamaño muestral y diferente diseño para plantear hipótesis más específicas al respecto.

Es fundamental, por una parte, interrogar sobre la existencia y patrón del consumo de sustancias, con el objetivo de establecer medidas que disminuyan la influencia del consumo y facilitar el acceso a recursos terapéuticos (Gonzalez et al., 2011; Parsons et al., 2014). Por otra parte, es necesaria la detección del deterioro cognitivo en la práctica clínica habitual, pero actualmente no existe una batería neuropsicológica específica para pacientes VIH+

(GeSIDA y SPNS, 2014; Muñoz-Moreno et al., 2014), en este sentido, el TMT-B y el Test del Mapa del Zoo pueden ser herramientas de cribado útiles y de fácil aplicación (GeSIDA y SPNS, 2014; Oosterman et al., 2013; Sánchez-Cubillo et al., 2009). Estudios anteriores han demostrado que las pautas de tratamiento más complejas se relacionan con una peor adherencia, particularmente en individuos con déficits cognitivos (Hinkin et al., 2002). En los pacientes en los que resulte positivo un cribado de deterioro de las funciones cognitivas, es posible que la simplificación del tratamiento favoreciera un mejor cumplimiento terapéutico. Asimismo, las estrategias de estimulación cognitiva, el trabajo motivacional y el uso de dispositivos de apoyo ambientales (alarmas, listas, implicación de parientes o terceras personas...), entre otros, se han sugerido como estrategias potencialmente beneficiosas en estos pacientes (Bragança y Palha, 2011; Parsons et al., 2014; Tran et al., 2013).

En conclusión, el estudio muestra la importancia de la disfunción cognitiva y el consumo alcohol, una vez ajustados por el resto de variables, como factores de riesgo independientes de una mala adherencia al TAR. Por otra parte, variables sociodemográficas y clínicas, como el sexo masculino, la juventud, un bajo nivel socioeconómico, la coinfección con VHC o un número elevado de pastillas, se asocian también a una peor adherencia. La relevancia de estos resultados en la práctica clínica radica en la importancia de ampliar el conocimiento sobre los factores que modulan la adherencia al TAR, con los objetivos de implementar estrategias de prevención primaria y secundaria.

Es necesaria la intervención sobre los factores de riesgo modificables con el objetivo de minimizar el incumplimiento terapéutico en pacientes VIH. El cribado y la detección del consumo de sustancias podría ayudar a implementar medidas para facilitar el acceso a dispositivos específicos de tratamiento. Asimismo, la detección sistemática de déficits en el funcionamiento cognitivo permitiría establecer estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. La mejora de la adherencia terapéutica, a su vez, constituye una medida preventiva para el desarrollo de deterioro cognitivo y la disminución de la morbimortalidad asociada al VIH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés para el presente trabajo. Carlos Parro Torres declara que en los últimos años ha recibido financiación como ponente y ha colaborado en proyectos de *Lundbeck*, *Servier* y *Janssen*. Daniel Hernández Huerta declara que en los últimos años ha recibido financiación como ponente y ha colaborado en proyectos de *Otsuka* y *Janssen*. Enriqueta Ochoa Mangado declara que en los últimos años ha recibido financiación como ponente y ha colaborado en proyectos de *Lundbeck*, *Servier*, *Reckitt Benckiser/Indivior* y *Ferrer-Brainfarma*.

Referencias

- Altice, F.L., Kamarulzaman, A., Soriano, V.V., Schechter, M. y Friedland G.H. (2010). Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *The Lancet*, 376, 367-387. doi:10.1016/S0140-6736(10)60829-X.
- Ammassari, A., Trotta, M.P., Murri, R., Castelli, F., Narciso, P., Noto, P., ... Antinori, A. (2002). Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 31, S123-S127.
- Ammassari, A., Antinori, A., Aloisi, M.S., Trotta, M.P., Murri, R., Bartoli, L., ... Starace, F. (2004). Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Psychosomatics*, 45, 394-402. doi:10.1176/appi.psy.45.5.394.l.
- Anand, P., Springer, S.A., Copenhagen, M.M. y Altice, F.L. (2010). Neurocognitive impairment and HIV risk factors: a reciprocal relationship. *AIDS and Behavior*, 14, 1213-1226. doi:10.1007/s10461-010-9684-1.
- Andrade, A.S.A., Deutsch, R., Celano, S., Duarte N.A., Marcotte, T.D., Umlauf, A., ... Collier, A.C. (2013). Relationships among neurocognitive status, medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 62, 282-292. doi:10.1097/QAI.0b013e31827ed678.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J.T., Brew, B.J., Byrd, D.A., Cherner, M., ... Wogna, V.E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69, 1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b.
- Azar, M.M., Springer, S.A., Meyer, J.P. y Altice, F.L. (2010). A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. *Drug and Alcohol Dependence*, 112, 178-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014.
- Azar, P., Wood, E., Nguyen, P., Luma, M., Montaner, J., Kerr, T. y Milloy, M.J. (2015). Drug use patterns associated with risk of non-adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive illicit drug users in a Canadian setting: a longitudinal analysis. *BMC Infectious Diseases*, 15, 193. doi:10.1186/s12879-015-0913-0.
- Blackstone, K., Woods, S.P., Weber, E., Grant, I. y Moore, D.J. (2013). Memory-based strategies for antiretroviral medication management: an evaluation of clinical predictors, adherence behavior awareness, and effectiveness. *AIDS and Behavior*, 17, 74-85. doi:10.1007/s10461-012-0308-9.
- Bragança, M. y Palha, A. (2011). Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39, 374-383.

- Cysique, L.A. y Brew, B.J. (2009). Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: A Review. *Neuropsychology Review*, *19*, 169-185. doi:10.1007/s11065-009-9092-3.
- Cohn, S.E., Jiang, H., McCutchan, J.A., Koletar, S.L., Murphy, R.L., Robertson, K.R., ... Williams, P.L. (2011). Association of ongoing drug and alcohol use with nonadherence to antiretroviral therapy and higher risk of AIDS and death: results from ACTG 362. *AIDS Care*, *23*, 775-785. doi:10.1080/09540121.2010.525617.
- Fauci, A.S. y Lane, H.C. (2005). Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: D.L. Kasper (Ed.), *Harrison principios de medicina interna vol. I* (pp. 1189-1265). México, D.F., México: McGraw-Hill.
- Gonzalez, A., Barinas, J. y O'Cleirigh, C. (2011). Substance use: impact on adherence and HIV medical treatment. *Current HIV/AIDS Reports*, *8*, 223-234. doi:10.1007/s11904-011-0093-5.
- González-Álvarez, S., Madoz-Gúrpide, A., Parro-Torres, C., Hernández-Huerta, D. y Ochoa Mangado, E. (2019). Relación entre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+ y el consumo de alcohol, asociado o no al uso de otras sustancias. *Adicciones*, *31*, 8-17. doi:10.20882/adicciones.916.
- Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. (2014). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *32*, 37-47. doi:10.1016/j.eimc.2013.03.005.
- Henegar, C.E., Westreich, D., Maskew, M., Brookhart, M.A., Miller, W.C., Majuba, P. y Van Rie, A. (2015). Comparison of pharmacy-based measures of adherence to antiretroviral therapy as predictors of virological failure. *AIDS and Behavior*, *19*, 612-618. doi:10.1007/s10461-014-0953-2.
- Hinkin, C.H., Castellon, S.A., Durvasula, R.S., Hardy, D.J., Lam, M.N., Mason, K.I., ... Stefaniak, M. (2002). Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*, *59*, 1944-1950.
- Hinkin, C.H., Hardy, D.J., Mason, K.I., Castellon, S.A., Durvasula, R.S., Lam, M.N. y Stefaniaka, M. (2004). Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*, *18*, S19-S25.
- Hinkin, C.H., Barclay, T.R., Castellon, S.A., Levine, A.J., Durvasula, R.S., Marion, S.D., ... Longshore, D. (2007). Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS and Behavior*, *11*, 185-194. doi:10.1007/s10461-006-9152-0.
- Hutton, H.E. y Treisman, G. (2008). The role of personality in HIV risk behaviors: implications for treatment. En: M.A. Cohen y J.M. Gorman (Ed.), *Comprehensive textbook of AIDS psychiatry* (pp. 141-149). New York, United States: Oxford University Press.
- Ingersoll, K. (2004). The impact of psychiatric symptoms, drug use, and medication regimen on nonadherence to HIV treatment. *AIDS Care*, *16*, 199-211. doi:10.1080/09540120410001641048.
- Kalichman, S.C., Kalichman, M.O., Cherry, C., Hoyt, G., Washington, C., Grebler, T., ... Merely, C. (2015). Intentional medication nonadherence because of interactive toxicity beliefs among HIV-positive active drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *70*, 503-509. doi:10.1097/QAI.0000000000000776.
- Knobel, H., Alonso, J., Casado, J.L., Collazos, J., González, J., Ruiz, I., ... Ocampo, A. (2002). Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*, *16*, 605-613.
- Lovejoy, T.I. y Suhr, J.A. (2009). The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: a systematic review. *Journal of Behavioral Medicine*, *32*, 389-405. doi:10.1007/s10865-009-9212-9.
- Malta, M., Strathdee, S.A., Magnanini, M.M.F. y Bastos, F.I. (2008). Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction*, *103*, 1242-1257. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02269.x.
- Martínez-Luna, N., Rodríguez-Cintas, L., Esojo, A., Palma-Álvarez, R.F., Robles-Martínez, M., Lara Grau-López, L., ... Roncero, C. (2018). Uso de reducción de daños y gravedad psicopatológica y médica en pacientes en programa de mantenimiento con metadona. *Adicciones*, *30*, 197-207. doi:10.20882/adicciones.897.
- Meade, C.S., Conn, N.A., Skalski, L.M. y Saffren, S.A. (2011). Neurocognitive impairment and medication adherence in HIV patients with and without cocaine dependence. *Journal of Behavioral Medicine*, *34*, 128-138. doi:10.1007/s10865-010-9293-5.
- Moore, D.J., Blackstone, K., Woods, S.P., Ellis, R.J., Atkinson, J.H., Heaton, R.K. y Grant, I. (2012). Methamphetamine use and neuropsychiatric factors are associated with antiretroviral non-adherence. *AIDS Care*, *24*, 1504-1513. doi:10.1080/09540121.2012.672718.
- Muñoz-Moreno, J.A., Pérez-Álvarez, N., Muñoz-Murillo, A., Prats, A., Garolera, M., Jurado, M.À., ... Clotet, B. (2014). Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. *PLoS One*, *9*, e107625. doi:10.1371/journal.pone.0107625.
- Nachega, J.B., Parienti, J.J., Uthman, O.A., Gross, R., Dowdy, D.W., Sax, P.E., ... Giordano, T.P. (2014). Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment re-

- gimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*, 58, 1297-1307. doi:10.1093/cid/ciu046.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *CIE-10: Décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento*. Madrid, España: Meditor.
- Ortego, C., Huedo-Medina, T.B., Vejo, J. y Llorca, F.J. (2011). Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain: A meta-analysis. *Gaceta Sanitaria*, 25, 282-328. doi:10.1016/j.gaceta.2010.10.016.
- Oosterman, J.M., Wijers, M. y Kessels, R.P. (2013). Planning or something else? Examining neuropsychological predictors of Zoo Map performance. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20, 103-109.
- Parsons, J.T., Starks, T.J., Millar, B.M., Boonrai, K. y Marcotte, D. (2014). Patterns of substance use among HIV-positive adults over 50: implications for treatment and medication adherence. *Drug and Alcohol Dependence*, 139, 33-40. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.02.704.
- Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E.N., Squier, C., ... Singh, N. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 133, 21-30.
- Pedrero-Pérez, E.J. y Grupo MethaQoL. (2017). Dosis de metadona y su relación con calidad de vida, satisfacción, psicopatología, rendimiento cognitivo y consumo adicional de sustancias no prescritas. *Adicciones*, 29, 37-54. doi:10.20882/adicciones.831.
- Peltzer, K. y Pengpid, S. (2013). Socioeconomic factors in adherence to HIV therapy in low- and middle-income countries. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 31, 150-170.
- Rosen, M.I., Black, A.C., Arnsten, J.H., Goggin, K., Remien, R.H., Simoni, J.M., ... Liu, H. (2013). Association between use of specific drugs and antiretroviral adherence: findings from MACH 14. *AIDS and Behavior*, 17, 142-147. doi:10.1007/s10461-011-0124-7.
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J.A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J.M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J. y Barceló, E. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 15, 438-450. doi:10.1017/S1355617709090626.
- Shuper, P.A., Joharchi, N., Irving, H., Fletcher, D., Kovacs, C., Loutfy, M., ... Rehm, J. (2016). Differential predictors of ART adherence among HIV-monoinfected versus HIV/HCV coinfecting individuals. *AIDS Care*. 28, 954-962. doi:10.1080/09540121.2016.1158396.
- Slawson, G., Milloy, M.J., Balneaves, L., Simo, A., Guillemi, S., Hogg, R., ... Kerr, T. (2015). High intensity cannabis use and adherence to antiretroviral therapy among people who use illicit drugs in a Canadian setting. *AIDS and Behavior*, 19, 120-127. doi:10.1007/s10461-014-0847-3.
- Solomon, T.M. y Halkitis, P.N. (2008). Cognitive executive functioning in relation to HIV medication adherence among gay, bisexual, and other men who have sex with men. *AIDS and Behavior*, 12, 68-77. doi:10.1007/s10461-007-9273-0.
- Thaler, N.S., Sayegh, P., Kim, M.S., Castellon, S.A. y Hinkin, C.H. (2015). Interactive effects of neurocognitive impairment and substance use on antiretroviral non-adherence in HIV disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30, 114-121. doi:10.1093/arclin/acu092.
- Tran, B.X., Nguyen, L.T., Nguyen, N.H., Hoang, Q.V. y Hwang, J. (2013). Determinants of antiretroviral treatment adherence among HIV/AIDS patients: a multisite study. *Global Health Action*, 6, 19570. doi:10.3402/gha.v6i0.19570.
- Tripathi, A., Youmans, E., Gibson, J.J. y Duffus, W.A. (2011). The impact of retention in early HIV medical care on viro-immunological parameters and survival: a statewide study. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 27, 751-758. doi:10.1089/AID.2010.0268.
- Tsuyuki, K. y Surratt, H.L. (2015). Antiretroviral drug diversion links social vulnerability to poor medication adherence in substance abusing populations. *AIDS and Behavior*, 19, 869-881. doi:10.1007/s10461-014-0969-7.
- Vázquez-Justo, E., Vergara-Moragues, E., Piñón-Blanco, A., Guillén-Gestoso, C. y Pérez-García, M. (2016). Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients with HIV. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 48, 147-158. doi:10.1016/j.rlp.2015.06.008.
- Viswanathan, S., Justice, A.C., Alexander, G.C., Brown, T.T., Gandhi, N.R., McNicholl, I.R., ... Jacobson, L.P. (2015). Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 69, 493-498. doi:10.1016/j.rlp.2015.06.008.
- Wagner G.J. (2002). Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries. *AIDS Patient Care and STDs*, 16, 599-608.
- Waldrop-Valverde, D., Ownby, R.L., Wilkie, F.L., Mack, A. Kumar, M. y Metsch, L. (2006). Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV-positive injecting drug users. *AIDS and Behavior*, 10, 287-297. doi:10.1007/s10461-005-9062-6.

Perfil cognitivo de los alcohólicos abstinentes durante un periodo de tiempo prolongado en comparación con un grupo de hombres que no consumen alcohol

Cognitive profile of long-term abstinent alcoholics in comparison with non-alcoholics

ÁNGEL ROMERO-MARTÍNEZ*, SARA VITORIA-ESTRUCH*, LUIS MOYA-ALBIOL*.

* Departamento de Psicobiología, Universidad de Valencia.

Resumen

Solo pocos estudios han analizado el perfil cognitivo de los hombres con un trastorno por consumo de alcohol tras un periodo de abstinencia prolongado. Por tanto, este estudio tiene como principal objetivo analizar las diferencias neuropsicológicas entre un grupo de hombres con trastorno por consumo de alcohol pero abstinentes de forma ininterrumpida durante 3,2 años ($n = 40$, edad = $45,55 \pm 8,99$) en comparación con un grupo de hombres sin trastorno por consumo de alcohol pero con unas características socio-demográficas similares a las del grupo experimental ($n = 39$; edad = $42,05 \pm 11,33$) para establecer diferentes perfiles neuropsicológicos. Empleamos una batería neuropsicológica exhaustiva que evaluó los siguientes dominios cognitivos: CI, memoria, atención, funciones ejecutivas y empatía. El grupo de hombres alcohólicos abstinentes presentaron déficits en razonamiento abstracto, velocidad de procesamiento, atención sostenida, memoria de trabajo y a largo plazo (para información verbal y visuoespacial), flexibilidad cognitiva, y en las capacidades de inhibición y planificación. A pesar de que nuestros resultados deben interpretarse con cautela dado el carácter transversal de nuestro estudio, ofrece información relevante sobre el estado cognitivo de los hombres con un trastorno por consumo de alcohol tras una abstinencia prolongada. Estos déficits podrían estar implicados en las frecuentes recaídas en esta población. Del mismo modo, interferirían en la asimilación de contenidos teóricos de intervenciones psicoterapéuticas, lo que, a su vez, disminuiría la eficacia de las mismas. Por ello, estos resultados deberían ser empleados para el desarrollo de programas de rehabilitación cognitivos coadyuvantes a la psicoterapia.

Palabras clave: Abstinencia; Alcoholismo; Déficit cognitivos; Empatía; Neuropsicología.

Abstract

Scarce studies have focused on the cognitive profile of chronic alcoholic men after long-term abstinence. Thus, we examined neuropsychological differences between long-term abstinent alcoholics for an average of 3.2 years ($n = 40$, LTAA; age = 45.55 ± 8.99) and matched for socio-demographic variables with non-alcoholic controls ($n = 39$; age = 42.05 ± 11.33). To this aim, we employed a neuropsychological assessment battery covered relevant cognitive domains: IQ, memory, attention, executive functions and empathy. LTAA presented deficits in abstract reasoning, speed processing, sustained attention, working and long-term memory (verbal and visuospatial), cognitive flexibility, inhibition and planning. Although our results must be interpreted with caution because of the cross-sectional nature of our study, it may offer a broader knowledge and understanding of alcohol-related socio-cognitive deficits after long-term abstinence. These deficits might entail risk factors for relapse in alcohol consumption, as they may interfere with recording therapeutic advice and internalizing the verbal material presented in rehabilitation programs. In turn, these impair the global efficacy of alcohol-relapse prevention programs. Hence, this knowledge could be applicable in guiding the development of early coadjutant treatments.

Keywords: Abstinence; Alcohol related-cognitive deficits; Alcoholism; Empathy; Neuropsychology.

Recibido: Noviembre 2017; Aceptado: Enero 2018.

Enviar correspondencia a:

Dr. Ángel Romero Martínez. Departamento de Psicobiología, Universidad de Valencia. Avenida Blasco Ibañez, 21, 46010, Valencia (España).
Email: Angel.Romero@uv.es

Varios estudios han demostrado una asociación entre el alcoholismo crónico a largo plazo con efectos perjudiciales sobre las funciones neuropsicológicas (Le Berre, Fama y Sullivan, 2017; Stavro, Pelletier y Potvin, 2013; Valmas, Mosher-Ruiz, Gansler, Sawyer y Oscar-Berman, 2014), pero estos déficits dependen de variables tales como patrones de consumo (cantidad, tipo, frecuencia, etc.), la edad de inicio en el consumo de alcohol; la duración del consumo de alcohol de riesgo y nocivo y la duración de la abstinencia (Bernardin, Maheut-Bosser y Paille, 2014; Sullivan, Rosenbloom, Lim y Pfefferbaum, 2000a; Sullivan, Rosenbloom y Pfefferbaum, 2000b; Rosenbloom, O'Reilly, Sassoon, Sullivan y Pfefferbaum, 2005). Debido a que los perfiles neuropsicológicos asociados al alcoholismo no son uniformes, se ha sugerido que los consumidores abusivos de alcohol a largo plazo podrían distribuirse a lo largo de un continuo de déficits cognitivos (Bates, Voelbel, Buckman, Labouvie y Barry, 2005; Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Ruiz, Luhar y Gravit, 2014).

Lamentablemente, hay varias limitaciones en el estudio de las funciones cognitivas en la abstinencia. De hecho, no está claro cuál es el periodo temporal necesario para lograr la normalización de la función cognitiva y cuáles de los dominios cognitivos mejoran durante dicho periodo de abstinencia (Pelletier, Nalpas, Alarcon, Rigole y Perney, 2016). Aunque algunos estudios han mostrado ciertas mejoras en dominios cognitivos específicos, tales como capacidad visoespacial, memoria, y función ejecutiva entre los primeros meses y el primer año de abstinencia (Alhassoon et al., 2012; Bernardin et al., 2014; Erickson y White, 2009; Oscar-Berman et al., 2014; Pfefferbaum, Adalsteinsson y Sullivan, 2006; Sullivan et al., 2000a; Sullivan et al., 2000b), un meta-análisis reciente sugirió la persistencia de las disfunciones en numerosos procesos cognitivos después de meses de abstinencia de alcohol (Stavro et al., 2013). Los déficits o las mejoras en el funcionamiento cognitivo pueden diferir entre tipos, dada su dependencia de la velocidad de recuperación de cada zona cerebral que subyace dichos procesos cognitivos (Kish, Hagen, Woody y Harvey, 1980; Pelletier et al., 2016; Pfefferbaum, Sullivan, Mathalon, Shear, Rosenbloom y Lim, 1995; Stavro et al., 2013; Yohman, Parsons y Leber, 1985).

Los déficits cognitivos relacionados con el alcohol podrían explicar el motivo por el que los pacientes con trastornos por consumo de alcohol no asimilan los contenidos de los programas terapéuticos (e.g., bajo nivel de participación en los talleres terapéuticos, incapacidad para recordar los consejos terapéuticos, etc.) que a su vez impactan la efectividad de los programas de rehabilitación por la complejidad de los programas de tratamiento (Berking, Margraf, Ebert, Wupperman, Hofmann y Junghanns, 2011). Por ello, mayor conocimiento de los déficits cognitivos y afectivos podría servir como guía en el desarrollo de tratamientos tempranos coadyuvantes para mejorar los domi-

nios cognitivos afectados y, como consecuencia, reducir la tasa de reincidencia en el abuso de alcohol.

Nuestro estudio se diseñó para abordar dicha laguna en nuestra comprensión al investigar las diferencias entre alcohólicos abstinentes a largo plazo (AALP) y personas no-consumidoras de alcohol (grupo de control) para establecer perfiles neuropsicológicos diferenciales. Teniendo en cuenta los hallazgos anteriores respecto de los déficits cognitivos persistentes en pacientes con trastorno por consumo de alcohol (TCA) después de periodos de abstinencia a largo plazo (Alhassoon et al., 2012; Fein, Torres, Price y Di Sclafani, 2006; Munro, Saxton y Butters, 2000; Nowakowska-Domagala, Jabłowska-Górecka, Mokros, Koprowicz y Pietras, 2017; Pfefferbaum et al., 2006; Stavro et al., 2013; Yohman et al., 1985), nuestra hipótesis fue que los AALP manifestarían disfunciones neuropsicológicas, comparado con las personas del grupo de control. Los análisis de estos perfiles cognitivos en AALP son críticos respecto de la participación de pacientes en programas de prevención de recaídas.

Método

Participantes

La muestra final estaba compuesta de 79 hombres que participaron en el estudio de manera voluntaria: 40 AALP y 39 personas sin historial de uso de alcohol o de drogas como grupo de control. Los participantes AALP fueron reclutados de la Asociación Valenciana de Ex-Alcohólicos (AVEX), que ofrece un programa de tratamiento psicoeducativo dirigido por dos psicoterapeutas. Además, también se reclutaron participantes de la comunidad a través de anuncios colgados en las reuniones de Alcohólicos Anónimos (AA), envíos postales y personas remitidas por los sujetos mismos. Los criterios de inclusión para este estudio fueron un diagnóstico de Trastorno por Uso de Alcohol (TUA) según el DSM 5; abstinencia durante un mínimo de doce meses (Fein et al., 2006); edad entre 18-60 años; y comprender y hablar castellano. Los criterios de exclusión fueron una enfermedad neurológica o psiquiátrica, como Alzheimer u otro tipo de demencia, historial de ictus u otra lesión cerebral, encefalopatía, y negativa a participar. Investigadores con la formación adecuada (con experiencia amplia en el tratamiento de TUA) entrevistaron a todas las personas que fueron candidatas a participar para valorar su salud mental. La kappa de Cohen para valorar el acuerdo entre-examinadores de los entrevistadores cualitativos en las nueve dimensiones psicopatológicas objeto de evaluación (las mismas dimensiones del Cuestionario de 90 Síntomas, SCL-90-R) varió entre ,67-,84. Independientemente de las puntuaciones obtenidas en el SCL-90-R, se consideró que los entrevistados carecían de signos o síntomas de psicopatología si su puntuación era menor que la media para su edad en cada dimensión. Se les consideraba aptos para

participar si las entrevistas cualitativas y puntuaciones en el SCL-90-R confirmaban que no tenían un trastorno mental. Excluimos a cuatro participantes AALP y a cinco controles porque sus resultados sugirieron la presencia de trastornos psicológicos y de abuso de drogas en la actualidad.

Los controles fueron reclutados vía anuncios publicados en Internet y panfletos distribuidos por nuestra ciudad entre enero y agosto del 2016. Fueron emparejados según características sociodemográficas. Además, era necesario que su consumo de alcohol actual fuese por debajo de 30 g/día, y que tuvieran menos de dos síntomas de TUA según el DSM-5. En términos operativos, un consumo de alcohol diario por encima de 30 g/día se consideraba alto (Cao, Willett, Rimm, Stampfer y Giovannucci, 2015; Cho, Lee, Rimm, Fuchs y Giovannucci, 2012; Scocianti et al., 2016).

Todos los participantes eran diestros y sanos, fueron informados adecuadamente respecto del protocolo del estudio, y dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio se implementó según las directrices actuales éticas y legales sobre la protección de datos personales y estudios con humanos, en cumplimiento de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Valencia (H1348835571691).

Procedimiento

Todos los participantes asistieron a tres sesiones en la Facultad de Psicología. En la primera sesión, se entrevistaron a los participantes para excluir aquellos con enfermedades orgánicas, y se recopilaron los datos sociodemográficos en una entrevista semiestructurada. Después, se les preguntó sobre su consumo de alcohol y de cigarrillos, incluyendo las cantidades consumidas y la duración de abstinencia. Además, se usó un alcoholímetro para comprobar si los participantes tenían una concentración de alcohol del 0,0%. Posteriormente, completaron un inventario basado en el DSM-5 para verificar la presencia de TUA, y realizaron la prueba de Fragerström de dependencia de la nicotina para evaluar su nivel de adicción. Por último, se les preguntó sobre su historial de lesión cerebral traumática, tomando nota de periodos de inconsciencia durante el trauma; por ejemplo, si habían estado involucrados en peleas y, en su caso, cuántas veces esto había resultado en lesiones en la cabeza y desmayos tras sufrir las mismas. De hecho, los participantes que habían sufrido traumatismo craneoencefálico (TCE) fueron excluidos del estudio. Para concluir, completaron otras pruebas psicológicas para completar su perfil como participante.

Las sesiones dos y tres se realizaron a lo largo de dos días consecutivos, valorando un rango de variables neuropsicológicas mediante pruebas tradicionales y la prueba informatizada Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), en el orden mostrado en la Tabla 2. Estas pruebas se basaron en las recomendaciones de Ruiz-Sánchez de León, Pedrero-Pérez, Rojo-Mota, Lla-

nero-Luque y Puerta-García (2011). Para evitar cualquier sesgo en relación a la abstinencia de nicotina, se pidió a los participantes fumadores que fumasen antes de comenzar su valoración neuropsicológica.

El fin de la valoración se señaló con un cartel que leía “Muchas gracias”, se le pagó €20 a cada participante por su participación, y se les dijo que podían irse.

Comportamiento frontal

La versión española de *Frontal Systems Behaviour Scale (FrS-Be)* está compuesta de 46 ítems que miden síntomas de comportamiento frontal, como desinhibición (15 ítems), apatía (14 ítems) y disfunción ejecutiva (17 ítems) (Pedrero-Pérez, Ruiz-Sánchez de León, Llanero-Luque, Rojo-Mota, Olivares-Arroyo y Puerta-García, 2009) en una escala tipo Likert de 5 puntos (1 = “nunca” a 5 = “con mucha frecuencia”).

Usamos la versión traducida al español de la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) (<http://www.MoCAtest.org/>). El MoCA mide ocho dominios cognitivos tales como identificación, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido, orientación, habilidades visuoespacial y ejecutiva. La puntuación normal MoCA inicialmente propuesta es ≥ 26 , pero ha de añadirse un punto más a la puntuación total para participantes con un nivel de estudio bajo (menos de 12 años de educación).

CI (razonamiento abstracto y velocidad de procesamiento) (Tabla 1)

El razonamiento abstracto y la velocidad de procesamiento se midieron con las subpruebas de matriz de razonamiento, codificación de dígitos-símbolos, búsqueda de símbolos y similares del WAIS-III (Wechsler, 1999).

Atención (Tabla 1)

Usamos la versión traducida al español de la prueba d2 que mide la habilidad para centrarse en los estímulos relevantes e ignorar los irrelevantes (Seisdedos, 2004). Consiste de 14 líneas con 47 caracteres cada una, y con letras como “d” y “p”. Durante 20 segundos, los participantes han de comprobar los contenidos de cada línea, de izquierda a derecha, marcando únicamente los “d” con dos guiones pequeños (ambos encima, ambos debajo, o uno encima y otro debajo). Las puntuaciones dependientes para este estudio fueron: TR, total de respuestas; TA, total de aciertos; O, omisiones; C, comisiones; TOT, efectividad total en la prueba; y CON, índice de concentración.

Tarea de cambio de atención (ATS) mide la habilidad para cambiar la atención entre la dirección de una flecha y su ubicación en la pantalla y evitando distracciones. Es una prueba de gran exigencia a nivel cognitivo ya que los participantes han de cambiar su atención entre estímulos presentados de manera congruente (e.g., una flecha a la derecha de la pantalla que señala hacia la derecha) e incongruente (e.g., una flecha a la derecha de la pantalla que señala hacia

Tabla 1. *Batería de pruebas neuropsicológicas*

Prueba neuropsicológica	
CI	
Matriz de razonamiento WAIS-III	Razonamiento abstracto
Codificación de dígitos-símbolos y búsqueda de símbolos	Velocidad de procesamiento
Similitudes del WAIS-III	Razonamiento verbal
Atención	
Prueba d2	Atención sostenida
Procesamiento rápido de información visual (RVP)	Atención sostenida
Tarea de cambio de atención (AST)	Cambio de atención
Tiempo de reacción de elección (CRT)	Tiempos de reacción
Memoria	
Lista de palabras WAIS-III	Recuerdo inmediato, recuerdo diferido e identificación
Prueba de figuras complejas de Rey-Osterrieth	Capacidad de construcción visuoespacial y la memoria visual
Memoria lógica WMS-III	Memoria a corto y largo plazo y reconocimiento
Amplitud de memoria de dígitos WAIS-III	Memoria a corto plazo, atención y concentración
Secuencias letra-número WAIS-III	Simultáneamente recordar y organizar estímulos (memoria de trabajo)
Secuencia espacial WMS-III	Capacidad de la memoria de trabajo (visuoespacial)
Prueba de secuencia espacial (CANTAB)	Capacidad de la memoria de trabajo (visuoespacial)
Funciones ejecutivas	
Evocación de categorías semánticas de animales y FAS fluidez verbal fonémica	Fluidez verbal
Stroop	Atención dividida y la resistencia ante interferencias
Prueba de Hayling	Inhibición verbal
Test de cinco puntos	Fluidez de diseño
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Razonamiento abstracto y la habilidad para cambiar entre estrategias cognitivas en respuesta a cambios en el entorno (flexibilidad cognitiva)
Zoo test y Key test	Capacidad de planificar una estrategia para resolver un problema (planificación)
One Touch Stockings of Cambridge (OTS)	Planificación espacial y memoria de trabajo
Cambridge Gambling Task (CGT)	Toma de decisiones y comportamientos arriesgados
Empatía	
Leer la mente en los ojos	Capacidad para descodificar las emociones

la izquierda). Las variables dependientes para este estudio fueron el precio del cambio, el porcentaje de respuestas correctas y el precio de congruencia.

Procesamiento rápido de información visual (RVP) mide la atención sostenida. En esta prueba, un recuadro blanco aparece en el centro de la pantalla del ordenador, dentro del cual se presentan, aleatoriamente, los dígitos de 2 a 9. Los sujetos han de detectar secuencias diana específicas de tres dígitos consecutivos (e.g., 2,4,6; 3,5,7 y 4,6,8). La variable dependiente para este estudio fue la sensibilidad (Cambridge Cognition Ltd, 2012).

Tiempo de reacción de elección (CRT) es una prueba de 2 elecciones para medir el tiempo de reacción que valora la capacidad atencional y los tiempos de reacción, que incluye una fase de prácticas de 24 pruebas y dos etapas de evaluación de 50 pruebas cada una. Las variables dependientes para este estudio fueron el porcentaje de respuestas correctas y la latencia de respuesta (ms) (Cambridge Cognition Ltd, 2012).

Memoria (Tabla 1)

Lista de palabras es una subescala del WMS-III (Wechsler, 1997). Los participantes han de recordar una lista de palabras presentada cinco veces, y con cada presentación el participante ha de repetir el número máximo de palabras que recuerda. Además, hay una lista de interferencias. Esta prueba implica tres condiciones de prueba: recuerdo inmediato, recuerdo diferido e identificación.

Prueba de figuras complejas de Rey-Osterrieth (ROCF) valoró la capacidad de construcción visuoespacial y la memoria visual. Esta prueba implica tres condiciones de prueba: copia, recuerdo inmediato y recuerdo diferido. Inicialmente, los participantes han de copiar una tarjeta con un estímulo. Después, se les retira la tarjeta y se les pide que dibujen lo que recuerdan de la figura. Por último, los participantes han de dibujar la misma figura de nuevo, pasados 30 minutos.

WMS-III Memoria Lógica evalúa la memoria a corto y largo plazo y el reconocimiento de dos cuentos. Los participantes han de recordar tantas ideas como puedan de dos cuentos (Wechsler, 1997).

Amplitud de memoria de dígitos es una subescala del WAIS-III, que mide la memoria a corto plazo, la atención y la concentración. Los participantes han de repetir los dígitos en orden directo e inverso (Wechsler, 1999).

Secuencias letra-número es una subescala del WAIS-III que mide la capacidad de simultáneamente recordar y organizar estímulos (memoria de trabajo). Los sujetos han de repetir varias series al decir los números en orden ascendente, y después las letras en orden alfabético (e.g., 9-L-2-A; la respuesta correcta es 2-9-A-L) (Wechsler, 1999).

Secuencia espacial es una subescala del WAIS-III en la cual los participantes han de copiar una serie de movimientos del evaluador que aumentan en dificultad. También está compuesta de dos partes (orden directo e inverso).

La prueba de secuencia espacial del CANTAB mide la capacidad de la memoria de trabajo. Se presentó con recuadros blancos, algunos de los cuales cambian de color brevemente en una secuencia variable. La prueba finaliza cuando el sujeto falla en tres pruebas consecutivas en cualquier nivel concreto. La puntuación final es igual al número máximo de recuadros completados correctamente (Cambridge Cognition Ltd, 2012).

Pruebas de función ejecutiva (Tabla 1)

Fluidez verbal

La evocación de categorías semánticas de animales consiste en pedir al paciente que nombre tantos animales como pueda en 60 segundos. Se asigna una puntuación de 1 punto por cada nombre correcto de animal evocado en ese periodo temporal, sin una puntuación máxima (Del Ser Quijano, Sanchez Sánchez, García de Yébenes, Otero Puime, Zunzunegui y Muñoz, 2004). Además, en la prueba de fluidez verbal fonémica, los participantes han de generar tantas palabras como les sea posible con cada una de las letras presentadas previamente, durante 60 segundos, cada una.

Inhibición

El test de colores y palabras de Stroop mide la capacidad de la atención dividida y la resistencia ante interferencias (Spreen y Strauss, 1991).

Usamos la prueba de Hayling para valorar la inhibición verbal (Burgess y Shallice, 1997).

Flexibilidad cognitiva

Para valorar *fluidez de diseño*, usamos el test de cinco puntos, que implica un fondo estructurado con una hoja de papel en la cual se disponen 40 matrices de puntos en ocho filas y ocho columnas. Los participantes han de dibujar tantas figuras como les sea posible, conectando cualquier número de puntos de los 5 puntos en cada celda para crear diseños nuevos en 60 segundos (Lezak, 2004).

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) mide el razonamiento abstracto y la habilidad para cambiar de estrategia cognitiva en respuesta a cambios en el entorno. Consiste de 4 tarjetas con estímulos y 128 tarjetas de respuestas que contienen varios colores (rojo, azul, amarillo o verde), formas (círculo, cruz, estrella o triángulo), y números (uno, dos, tres o cuatro) de figuras (Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtiss, 1993). Los participantes han de emparejar las tarjetas de respuestas con una de las tarjetas de estímulos, usando las que consideran son pareja. Primero, el evaluador aplicará la regla de clasificación de colores; después, tras 10 aciertos consecutivos, cambiará para ordenar por forma, y después para ordenar por número, dando feedback correctivo cada vez que se coloca una tarjeta, pero sin decirle al participante la regla a seguir.

Planificación

Zoo test y *Key test* son parte del Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie y Evans, 1996). *Zoo test* evalúa la capacidad para formular e implementar un plan y de seguir un plan pre-establecido. La puntuación total se basa en la implementación con éxito del plan. *Key test* evalúa la capacidad de planificar una estrategia para resolver un problema (encontrar una llave perdida en un campo). La puntuación total se basa en la estrategia planificada por el participante.

One Touch Stockings of Cambridge valora la planificación espacial y la memoria de trabajo, basado en la prueba Torre de Hanoi. Al participante se le muestra dos expositores con tres bolas de colores. Las variables dependientes son los problemas resueltos en la primera elección, el número medio de elecciones hasta la correcta, la latencia media hasta la elección inicial, y la latencia media hasta la elección correcta (Cambridge Cognition Ltd, 2012).

Toma de decisiones

Cambridge Gambling Task (CGT) mide la toma de decisiones y comportamientos arriesgados. Se presenta a los participantes una fila de diez cajas en la parte superior de la pantalla, algunas rojas y otras azules. En la parte inferior de la pantalla, aparecen rectángulos con las palabras “rojo” y “azul”. Los participantes han de decidir si hay un token amarillo escondido en la caja roja o en la azul, apostando un número de puntos, presentado en la pantalla, y pueden usar una parte de dichos puntos, expuesto en orden ascendente o descendente, en una segunda caja en la pantalla, para apostar según su confianza en su decisión. El participante ha de acumular el máximo número de puntos posible durante la prueba (Cambridge Cognition Ltd, 2012).

Empatía (Tabla 1)

Eyes Test mide la capacidad para descodificar las emociones al identificar la emoción mejor expresada en los ojos de 36 fotografías que muestran la región de los ojos en la cara de diferentes hombres y mujeres. De hecho, los sujetos han de elegir un adjetivo de una serie de cuatro. La puntuación total, entre 0-36 puntos, se obtiene sumando el número de respuestas correctas (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste y Plumb, 2001), por lo que mayor puntuación es indicativa de mayor habilidad en la descodificación emocional.

La versión española del *Interpersonal Reactivity Index (IRI)* mide respuestas empáticas (Mestre, Frías y Samper, 2004), e incluye cuatro subescalas, como el cambio de perspectiva y fantasía (empatía cognitiva) e interés empático y angustia personal emocional (empatía emocional). Las respuestas se dan en una escala tipo Likert de 5 puntos. La puntuación total varió entre 7-35 puntos para cada subescala, y mayor puntuación indica mayor habilidad empática.

Se valoró la alexitimia usando la versión española del *Toronto Scale of 20 Elements (TAS-20)* de Bagby, Parker y Taylor (1994). Es una escala con 20 reactivos tipo Likert con 6 puntos de variación por elemento (de 0 a 5).

Análisis de datos

El Shapiro-Wilk test se usó para explorar si los datos tenían una distribución normal. Dado que la mayoría de las variables no alcanzaron la normalidad ($p < ,05$), se decidió implementar pruebas no-paramétricas en los análisis estadísticos de los resultados. Usamos la prueba U de Mann-Whitney para comprobar las diferencias significativas entre los grupos en cuanto a perfil sociodemográfico, puntuaciones en los cuestionarios, y en las pruebas neuropsicológicas. Además, implementamos análisis de chi cuadrado para las variables categóricas, como las características sociodemográficas (nacionalidad, estado civil, nivel de estudios, situación laboral, etc.).

Se usó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics para Windows, versión 22.0 (Armonk, NY, USA) para los análisis estadísticos. Los valores $p < ,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los valores medios dados en las tablas se muestran como *Media + SD*.

Resultados

Características de la muestra

Tabla 2 muestra las características descriptivas para AALP y los controles. Respecto de las pacientes de AVEX (85% de la muestra) y pacientes de AA (15% de la muestra), no hubo diferencias entre características clínicas y sociodemográficas. Los grupos no tenían diferencias en sus variables antropométricas o sociodemográficas, historial personal de lesión cerebral traumática, o pérdida de conciencia. No obstante, sí que tenían diferencias en su disfunción ejecutiva autoinformado (U de Mann-Whitney = -2,64, $p = ,008$), y apatía (U de Mann-Whitney = -2,80, $p = ,005$), con mayor puntuación obtenido por los AALP, comparado con los controles. Es más, hallamos un efecto significativo para el grupo en CI matriz de razonamiento (U de Mann-Whitney = -3,42, $p = ,001$), similitudes en CI (U de Mann-Whitney = -3,42, $p = ,001$), y copia en CI (U de Mann-Whitney = -3,03, $p = ,002$), con los AALP obteniendo puntuaciones más altas en todas estas escalas, comparado con los controles...

Valoración neuropsicológica

Atención y memoria (Tabla 3)

Atención

Examinamos las diferencias entre los grupos y observamos un número de diferencias que alcanzaron significancia en la prueba d2, especialmente el número total de caracteres procesados (U de Mann-Whitney = -3,42, $p = ,001$), el total procesado correctamente (U de Mann-Whitney = -2,97, $p = ,003$), el número total de errores (U de Mann-Whitney = -2,83, $p = ,005$), el rendimiento total (U de Mann-Whitney = -3,42, $p = ,001$) y el rendimiento en concentración (U de Mann-Whitney = -3,37, $p = ,001$), mientras que los AALP obtuvieron un menor número total de caracteres procesados y total procesado correctamente, peor rendimiento

= ,003), el número total de errores (U de Mann-Whitney = -2,83, $p = ,005$), el rendimiento total (U de Mann-Whitney = -3,42, $p = ,001$) y el rendimiento en concentración (U de Mann-Whitney = -3,37, $p = ,001$), mientras que los AALP obtuvieron un menor número total de caracteres procesados y total procesado correctamente, peor rendimiento

Tabla 2. *Media ± SD de las características descriptivas para todos los grupos (* $p < ,05$)*

	Grupo de consumidores de alcohol (n = 40)	Grupo de control (n = 39)
Edad (años)	45,55±8,99	42,05±11,33
IMC (kg/m²)	27,74±3,42	26,90±4,96
Nacionalidad		
española	34 (85%)	32 (82%)
latinoamericana	6 (15%)	7 (18%)
Estado civil		
Soltero	15 (38%)	17 (44%)
Casado	9 (23%)	9 (23%)
Separado/Divorciado/Viudo	16 (40%)	10 (26%)
Número de hijos	,94±1,03	1,20±0,95
Nivel de estudios		
Estudios primarios/básicos	18 (45%)	18 (46%)
Estudios secundarios/formación profesional	17 (43%)	17 (44%)
Estudios universitarios	5 (12%)	4 (10%)
Situación laboral		
Empleado	18 (45%)	18 (46%)
Desempleado/a	22 (55%)	21 (54%)
Nivel de ingresos		
1800€ – 12000€	25 (63%)	25 (64%)
12000€ – 30000€	12 (30%)	12 (31%)
> 30000€ – 90000€	3 (7%)	2 (5%)
Historial personal de lesión cerebral traumática		
Sí	13 (48,14%)	14 (40%)
No	14 (51,85%)	21 (60%)
Periodo temporal de inconsciencia		
Sí	8 (29,36%)	14 (40%)
No	19 (70,37%)	21 (60%)
Variables de uso de alcohol		
Edad de inicio de consumo de alcohol	17,74±8,82	-
Edad de inicio en consumo abusivo	22,75±7,92	-
Dosis media de ingesta a lo largo de la vida (gr/día)	202,84±148,69	-
Duración de consumo activo (años)	22,80±8,82	-
Tiempo de abstinencia de alcohol (meses)	40,72±77,40	-
Miembros de la familia con TUA		
Sí	37%	-
No	63%	-
Cigarrillos/día*	16,61±10,13	9,75±7,21
Test de Fagerström	4,84±3,91	3,17±1,11
Test de comportamiento frontal		
Disfunción ejecutiva**	19,77±9,54	13,14±7,14
Apatía**	10,33±5,77	6,25±4,94
Desinhibición	9,33±4,47	7,05±3,51

Tabla 3. Media \pm SD de tests de Memoria de todos los grupos (* $p < ,05$)

	Grupo de consumidores de alcohol (n = 40)	Grupo de control (n = 39)
CI		
Velocidad de procesamiento		
Búsqueda de símbolos	30,05 \pm 8,89	33,98 \pm 9,35
Razonamiento abstracto		
Codificación de dígitos-símbolos		
Codificación**	60,72 \pm 14,31	70,58 \pm 14,08
Aprendizaje incidental - emparejamiento*	10,21 \pm 5,39	12,50 \pm 4,96
Aprendizaje incidental - recuerdo libre	6,41 \pm 2,55	7,40 \pm 1,46
Copia**	103,51 \pm 23,16	117,40 \pm 18,76
Matriz de razonamiento***	11,74 \pm 4,51	16,55 \pm 6,49
Similitudes*	16,33 \pm 4,52	18,73 \pm 4,33
Atención		
D2		
TR***	387,18 \pm 95,94	485,70 \pm 79,37
O	23,92 \pm 22,64	30,55 \pm 31,00
C**	17,87 \pm 31,53	8,93 \pm 18,80
TA**	136,97 \pm 39,72	165,78 \pm 41,07
TOT= TR - (O \pm C)***	345,38 \pm 88,85	419,23 \pm 88,37
CON= TA - C***	119,10 \pm 42,93	156,85 \pm 51,49
E%= (100(O \pm C))/TR	10,78 \pm 7,68	8,80 \pm 9,99
AST		
Precio del cambio	-146,33 \pm 136,41	-142,44 \pm 116,85
Porcentaje de respuestas correctas (%)	89,31 \pm 11,24	93,03 \pm 6,73
Precio de congruencia	115,25 \pm 119,01	92,17 \pm 81,56
RVP Sensibilidad (de ,0 a 1,00)*	0,89 \pm 0,05	0,91 \pm 0,08
CRT		
Porcentaje de respuestas correctas (%)	99,15 \pm 1,05	99,32 \pm 0,91
Latencia correcta media (ms)	424,15 \pm 81,47	411,20 \pm 93,76
Memoria		
Prueba de lista de palabras		
Total palabras recordadas***	28,91 \pm 5,38	34,64 \pm 4,99
Memoria a corto plazo*	7,51 \pm 2,00	8,36 \pm 1,94
Memoria a largo plazo*	6,76 \pm 2,14	7,72 \pm 2,16
Primer intento***	4,92 \pm 1,49	6,00 \pm 1,37
Curva de aprendizaje	3,75 \pm 1,92	4,54 \pm 1,57
Lista de interferencias***	3,73 \pm 1,61	5,28 \pm 1,67
Omisión	1,78 \pm 1,64	2,31 \pm 1,49
Reconocimiento**	22,43 \pm 1,21	22,97 \pm 1,55
Figura de Rey		
Puntuación en copia	34,86 \pm 1,39	35,31 \pm 1,23
Tiempo de copia**	152,24 \pm 59,70	118,93 \pm 44,86
Puntuación en memoria a corto plazo***	19,92 \pm 7,25	25,10 \pm 6,01
Tiempo de memoria a corto plazo	119,54 \pm 43,19	110,08 \pm 45,23
Puntuación en memoria a largo plazo***	19,19 \pm 6,21	24,46 \pm 6,38
Tiempo de memoria a largo plazo	95,77 \pm 33,82	93,46 \pm 32,57
Test de memoria lógica		
Recuerdo inmediato:		
Puntuación total en el primer intento**	22,65 \pm 7,85	27,23 \pm 6,85
Texto A		
Unidades**	11,93 \pm 3,45	14,15 \pm 3,84
Temas	4,60 \pm 1,99	5,41 \pm 1,27
Textos B		
Unidades 1*	10,45 \pm 4,53	13,08 \pm 3,72
Temas 1*	4,45 \pm 2,36	5,72 \pm 1,10
Unidades 2*	10,45 \pm 4,53	10,45 \pm 4,53
Temas 2*	4,45 \pm 2,36	4,45 \pm 2,36
Recuerdo diferido:		
Texto A		
Unidades*	9,00 \pm 4,37	10,87 \pm 3,85
Temas**	4,10 \pm 2,01	5,38 \pm 1,37
Textos B		
Unidades*	14,45 \pm 4,85	16,41 \pm 4,93
Temas	5,13 \pm 1,91	5,92 \pm 1,27
Reconocimiento***	23,70 \pm 3,24	25,82 \pm 4,93
Dígitos		
Orden directo	8,47 \pm 1,61	9,00 \pm 2,71
Orden inverso***	5,06 \pm 1,53	6,90 \pm 2,19
Puntuación total**	13,55 \pm 2,56	15,90 \pm 4,47
Letras y números		
Puntuación total***	8,44 \pm 2,10	10,85 \pm 2,77
Ubicación espacial		
Orden directo	8,64 \pm 1,76	9,23 \pm 1,77
Orden inverso**	7,14 \pm 1,59	8,38 \pm 2,18
Puntuación total*	15,79 \pm 2,80	17,62 \pm 3,38

en el d2 y en la concentración, y cometieron más errores que los controles. Respecto de RVP, hallamos un efecto de grupo significativo (U de Mann-Whitney = -2,32, $p = ,021$), con los AALP con peor rendimiento en la detección de secuencias diana, comparado con los controles.

Memoria

Respecto de la subescala lista de palabras del Wechsler Memory Scale-III, la diferencia entre los grupos para el total de palabras recordadas (U de Mann-Whitney = -4,19, $p > ,001$), el número de palabras recordado en el primer intento (U de Mann-Whitney = -3,19, $p = ,001$), la memoria a corto plazo (U de Mann-Whitney = -2,32, $p = ,020$), y la lista de interferencias (U de Mann-Whitney = -4,19, $p > ,001$) y reconocimiento (U de Mann-Whitney = -2,74, $p = ,006$) fueron significativas. Los AALP recordaron y reconocieron menos palabras que los controles.

Para la prueba ROCF, "grupo" fue significativo para tiempo de copia (U de Mann-Whitney = -3,12, $p = ,002$), puntuación en memoria a corto plazo (U de Mann-Whitney = -3,17, $p = ,001$), y puntuación en memoria a largo plazo (U de Mann-Whitney = -3,48, $p = ,001$), con AALP necesitando más tiempo para copiar la figura y con peor recuerdo de la figura (a corto y largo plazo), comparado con los controles.

Respecto de la subescala de memoria lógica, hallamos un efecto significativo para grupo la primera vez que se leyó el texto A (U de Mann-Whitney = -2,85, $p = ,004$), unidades de texto A (U de Mann-Whitney = -2,93, $p = ,003$), y unidades 1 de texto B (U de Mann-Whitney = -2,57, $p = ,010$), y temas 1 (U de Mann-Whitney = -2,12, $p = ,034$) y unidades 2 de texto B (U de Mann-Whitney = -2,05, $p = ,040$), y temas 2 (U de Mann-Whitney = -2,07, $p = ,039$). El grupo AALP recordó menos unidades y temas que el grupo de control. Por tanto, también hubo efectos de grupo para recuerdo diferido de unidades de texto A (U de Mann-Whitney = -2,06, $p = ,039$) y temas (U de Mann-Whitney = -2,87, $p = ,004$) y unidades de texto B (U de Mann-Whitney = -1,97, $p = ,004$), con el grupo de AALP obteniendo puntuaciones peores, lo que implicó que recordó ambos textos peor que el grupo de control. También hubo efecto de grupo para la tarea de reconocimiento (U de Mann-Whitney = -3,72, $p < ,001$), con el grupo AALP obteniendo puntuaciones más bajas que el grupo de control.

En la subescala de amplitud de memoria de dígitos, no hallamos diferencias significativas entre grupos para las puntuaciones directas, aunque grupo fue significativo en el orden inverso (U de Mann-Whitney = -3,83, $p < ,001$), con el grupo AALP recordando menos dígitos, en particular en orden inverso, que el grupo de control. De manera similar, respecto de la subescala de secuencias de letras y números, hubo un efecto de grupo (U de Mann-Whitney = -3,83, $p < ,001$), con el grupo AALP recordando menos letras y números que el grupo de control.

Respecto de la subescala secuencia espacial, "grupo" fue significativo en orden inverso (U de Mann-Whitney = -2,65, $p = ,008$) y puntuación total (U de Mann-Whitney = -2,13, $p = ,033$), con el grupo AALP menos capaz de repetir las series de movimientos de los evaluadores, comparado con el grupo de control. No obstante, no hubo diferencias significativas entre grupos en orden directo en la puntuación de secuencia espacial.

Función ejecutiva y habilidad empática (Tabla 4)

Flexibilidad cognitiva

Hallamos un efecto significativo para "grupo" en las siguientes escalas de la WCST: número total de intentos (U de Mann-Whitney = -3,83, $p < ,001$); intentos correctos (U de Mann-Whitney = -2,89, $p = ,004$); errores en total (U de Mann-Whitney = -2,82, $p = ,005$); errores de perseverancia (U de Mann-Whitney = -3,29, $p = ,001$); tasa de errores de perseverancia (U de Mann-Whitney = -2,61, $p = ,009$); errores no relacionados con la perseverancia (U de Mann-Whitney = -2,34, $p = ,019$); categorías completadas (U de Mann-Whitney = -3,02, $p = ,003$), y fallos en mantener la serie (U de Mann-Whitney = -3,54, $p < ,001$). El grupo AALP necesitó más intentos, cometió más errores, completó menos categorías, y con mayor frecuencia falló en mantener la serie, comparado con el grupo de control (Tabla 4).

Planificación

Respecto del *Zoo test*, "grupo" fue significativo en cuanto a tiempo de ejecución (U de Mann-Whitney = -2,27, $p = ,023$), y en tiempo de ejecución de la versión 2 (U de Mann-Whitney = -2,92, $p = ,008$), con el grupo AALP dedicando más tiempo a la planificación que el grupo de control, lo que implica que tuvo más problemas en desarrollar estrategias lógicas que el grupo de control.

Hubo un efecto significativo de grupo para la puntuación total en el *Key test* (U de Mann-Whitney = -4,65, $p < ,001$), con el grupo AALP menos capaz de planificar una estrategia para solucionar un problema, comparado con el grupo de control. No obstante, no hubo diferencias significativas entre grupos en planificación y tiempo de ejecución.

Hallamos un efecto significativo de "grupo" en problemas OTS resueltos en la primera elección (U de Mann-Whitney = -3,84, $p < ,001$), y en elecciones medias hasta la elección correcta total (U de Mann-Whitney = -3,70, $p < ,001$), tercer (U de Mann-Whitney = -3,11, $p = ,002$), cuarto (U de Mann-Whitney = -3,44, $p = ,001$), quinto (U de Mann-Whitney = -2,30, $p = ,022$) y sexto (U de Mann-Whitney = -3,77, $p < ,001$) movimiento hasta el correcto, AALP necesitado más movimientos hasta completar los ejercicios, y obteniendo peor rendimiento, en comparación con el grupo de control. No obstante, no hubo diferencias significativas en las pruebas que requirieron solo uno o dos movimientos. Por último, también hallamos un efecto de "grupo"

Tabla 4. *Media ± SD de pruebas de funciones ejecutivas y empatía para todos los grupos (*p < ,05).*

	Grupo de alcohólicos (n = 40)	Grupo de control (n = 39)
Fluidez verbal		
Semántica (animales)	21,64±5,62	23,85±4,68
Fonémica (F, A y S)	37,33±12,11	40,38±13,82
Fluidez de diseño		
Parte A***	15,26±5,15	19,38±5,53
Parte B*	16,97±5,10	10,30±5,16
Inhibición		
Stroop 1*	100,23±14,34	108,38±14,52
Stroop 2	70,23±11,07	72,00±11,95
Interferencia Stroop*	39,33±8,47	44,03±11,24
Hayling parte A		
Tiempo (seg)*	1,87±1,06	1,43±0,84
Puntuación**	14,00±0,93	14,37±0,95
Hayling parte B		
Tiempo (seg)	4,65±3,82	3,83±3,09
Puntuación	13,97±8,05	11,90±8,15
Flexibilidad cognitiva		
Intentos en total***	113,32±19,41	93,40±21,17
Intentos correctos*	74,11±12,61	67,45±9,68
Errores en total*	39,21±22,14	26,35±21,64
Errores de perseverancia*	21,71±13,07	13,90±13,57
Errores de no-perseverancia*	17,39±11,79	11,87±10,22
Errores de no-perseverancia aleatorios*	24,18±19,46	15,97±16,58
Categorías completadas*	4,34±1,79	5,33±1,56
Intentos hasta completar la primera categoría	21,32±22,70	16,02±19,02
Fallos en mantener la serie**	1,37±1,65	0,40±0,95
Planificación		
Zoo versión 1		
Tiempo de planificación (seg)	72,32±45,88	61,27±26,50
Tiempo de ejecución (seg)*	71,56±33,59	56,40±33,84
Errores	1,41±1,74	1,13±1,20
Puntuación total versión 1	3,15±3,45	3,97±2,81
Zoo versión 2		
Tiempo de planificación (seg)	32,51±19,03	23,19±12,72
Tiempo de ejecución (seg)*	45,23±20,14	35,37±18,66
Errores	0,59±0,97	0,36±0,67
Puntuación total versión 2	6,26±2,11	7,03±1,97
PUNTUACIÓN TOTAL		
	9,49±4,80	11,00±3,80
Key Test		
Tiempo de planificación (seg)	20,76±29,39	14,94±14,53
Tiempo de ejecución (seg)	36,51±36,23	32,64±26,18
Puntuación total***	6,79±3,51	11,21±3,58
Problemas OTS resueltos en la primera elección***		
	15,03±3,02	16,00±4,45
Media de pruebas OTS hasta correcto***		
Problemas con:	1,71±0,53	1,63±0,46
1 movimiento	1,17±0,53	1,12±0,22
2 movimientos	1,25±0,39	1,17±0,42
3 movimientos**	1,42±0,49	1,37±0,46
4 movimientos***	1,67±0,58	1,60±0,59
5 movimientos*	1,97±0,84	1,79±0,73
6 movimientos***	2,79±1,15	2,72±1,08
Media de latencia OTS hasta primera elección		
Problemas con:	14673,62±7265,36	18906,10±11429,33
1 movimiento***	8747,65±3302,95	12087,74±9363,30
2 movimientos*	7082,91±22705,63	7825,22±23041,18
3 movimientos	8965,16±4337,98	10427,44±4870,10
4 movimientos	14439,84±11311,03	16357,72±9071,56
5 movimientos	24721,74±16877,17	26256,96±18742,32
6 movimientos	24084,41±17827,82	40481,52±48533,45
Latencia media OTS hasta correcto		
Problemas con:		
1 movimiento***	9313,49±3694,57	14111,03±11395,22
2 movimientos*	8902,96±3818,69	10136,43±7401,45
3 movimientos*	11758,40±8527,88	13884,02±8386,89
4 movimientos*	22097,44±24259,04	22477,01±13627,41
5 movimientos	35255,63±25785,04	35885,43±23406,45
6 movimientos	39906,75±28624,96	57317,70±51771,00
CGT		
Aversión diferida	,19±,28	,13±,19
Tiempo de deliberación	2722,61±893,26	2587,29±801,52
Apuesta parcial	,50±,13	,51±,18
Calidad de la toma de decisiones	,88±,11	,85±,16
Ajuste del riesgo	,95±,88	,78±,90
Toma de riesgos	,54±,13	,55±,17
Empatía		
IRI		
Cambio de perspectiva	22,86±5,87	22,79±4,81
Fantasia	18,59±5,05	19,21±6,67
Interés empático	25,47±4,17	25,95±3,54
Angustia personal***	16,21±4,26	12,00±3,00
Eyes Test		
Puntuación total	23,03±4,50	22,43±4,261
TAS**		
	63,92±12,93	54,89±11,60

para latencia en la primera elección (1 movimiento) (U de Mann-Whitney = -3,61, $p < ,001$) (2 movimientos) (U de Mann-Whitney = -2,52, $p = ,012$) y latencia hasta completar los ejercicios correctamente en aquellos que requirieron un movimiento (U de Mann-Whitney = -3,84, $p < ,001$), 2 movimientos (U de Mann-Whitney = -2,35, $p = ,019$) y 4 movimientos (U de Mann-Whitney = -2,08, $p = ,038$). De manera específica, el grupo AALP tardó más tiempo en ejecutar los movimientos que el grupo de control.

Toma de decisiones

Respecto de la CGT, no hallamos diferencias significativas entre grupos en las apuestas parciales (U de Mann-Whitney = -1,13, $p = ,895$), aversión diferida (U de Mann-Whitney = -1,26, $p = ,208$), tiempo de deliberación (U de Mann-Whitney = -0,71, $p = ,474$), calidad de la toma de decisiones (U de Mann-Whitney = -0,11, $p = ,914$), ajuste del riesgo (U de Mann-Whitney = -0,95, $p = ,344$) y toma de riesgos (U de Mann-Whitney = -0,05, $p = ,953$).

Empatía

Hallamos un efecto de grupo significativo en angustia personal del IRI (U de Mann-Whitney = -4,29, $p < ,001$), con el grupo de AALP con puntuaciones más altas que el grupo de control. De todas maneras, no hubo diferencias entre los grupos en fantasía, interés empático o cambio de perspectiva. Respecto del TAS, hallamos un efecto de grupo significativo (U de Mann-Whitney = -2,94, $p = ,003$), con el grupo AALP obteniendo puntuaciones más altas que el grupo de control. Por último, no hallamos diferencias entre los grupos en el *eye test*.

El error tipo II calculado varió entre 1-12% en todos los análisis.

Discusión

En este estudio, comparamos el rendimiento neuropsicológico en una batería informatizada de pruebas con pruebas en formato lápiz-y-papel entre AALP con personas no consumidoras de alcohol emparejadas según variables sociodemográficas con un grupo de control. Nuestra hipótesis inicial fue que el grupo AALP manifestaría mayor disfunción neuropsicológica, en particular en memoria y funcionamiento ejecutivo, que el grupo de control. Como esperábamos, el grupo AALP presentó déficits en razonamiento abstracto, velocidad de procesamiento, atención sostenida, memoria de trabajo y a largo plazo (verbal y visuoespacial), flexibilidad cognitiva, inhibición y planificación. Además, el grupo AALP tuvo significativamente mayor angustia personal y síntomas de alexitimia que el grupo de control, aunque no hubo diferencias con el grupo de control respecto de cambio de perspectiva, fantasía, interés empática y habilidad para la descodificación emocional.

Nuestro estudio reafirma la idea que algunas habilidades cognitivas, tales como razonamiento abstracto, velocidad de procesamiento, atención sostenida, memoria de trabajo y a largo plazo (verbal, lógica y visuoespacial), flexibilidad cognitiva, inhibición y tiempo de planificación, pueden ser particularmente vulnerables a déficits en alcohólicos y especialmente resistentes a una rehabilitación total con abstinencia a largo plazo (Fein et al., 2006; Stavro et al., 2013). Además, el grupo AALP también mostró mayor disfunción ejecutiva autoinformada, apatía, desinhibición e impulsividad, en comparación con el grupo de control. De hecho, otros autores han sugerido que uno de los resultados del uso de riesgo de alcohol crónico podría aumentar el riesgo de la desinhibición y la impulsividad, lo que implica una ausencia de preocupación por las consecuencias de comportamientos impropios (Kravitz et al., 2015; Staples y Mandyam, 2016). Estas conductas desinhibidas relacionadas con el alcohol pueden trazarse a anormalidades neurobiológicas, como en el córtex prefrontal, que es parte del sustrato del funcionamiento ejecutivo (Abernathy, Chandler y Woodward, 2010).

Según su rendimiento en el WCST y el OTS, el grupo AALP presentó menor flexibilidad cognitiva y peor habilidad de planificación que el grupo de control. Esto implica que tiene problemas en el uso de feedback negativo, lo que sugiere menor capacidad para aprender de las experiencias adversas y de modificar sus comportamientos en relación a dicho aprendizaje. También tuvo problemas en el desarrollo de estrategias lógicas, en el razonamiento abstracto, y necesitó más tiempo para planificar sus decisiones y para inhibir sus respuestas inadecuadas, comparado con el grupo de control. Es lógico llegar a la conclusión que estos déficits podrían ser explicados por los déficits en atención sostenida y en la memoria de trabajo del grupo AALP, que limitan su capacidad de aprendizaje, recuerdo y uso adaptativo de asociaciones, razonamientos y resolución de problemas.

Mientras que una toma de decisiones buena con frecuencia requiere una valoración cuidadosa de las consecuencias esperadas tanto positivas como negativas (Clark et al., 2011), déficits en la atención y la memoria podrían resultar en el desconocimiento de posibles elecciones potencialmente ventajosas o en la incapacidad para evitar riesgos innecesarios en situaciones que implican la toma de decisiones. De hecho, la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria son importantes para estas habilidades, y permiten a uno centrarse en los estímulos relevantes e inhibir el pensamiento automático. De todas maneras, dado que el grupo AALP no difirió del grupo de control en la toma de decisiones en la CGT, no podemos concluir que la toma de decisiones del grupo AALP sea arriesgada y/o impulsiva. De forma inversa, otro estudio anterior concluyó que el grupo AALP exhibió una toma de decisiones pobre en el Iowa Gambling Task, que se atribuyó a su tendencia hacia al refuerzo inmediato en vez de hacia el castigo retardado (Fein et al., 2006).

Estas diferencias entre estudios pueden atribuirse a las cuestiones metodológicas, tales como las pruebas neuropsicológicas usadas en cada estudio y/o la heterogeneidad de las muestras de pacientes con TUA (tiempo de abstinencia, número de años de consumo de alcohol, policonsumo de drogas, etc.). No obstante, es importante subrayar que, en nuestro estudio, otros procesos cognitivos que requieren cambios de atención, tiempos de reacción, fluidez verbal, inhibición verbal, empatía cognitiva y habilidades para la decodificación emocional parecen estar bien conservados. Igual que el modelo de marcadores somáticos propone que la toma de decisiones depende de procesos cognitivos y emocionales (Gutnik, Hakimzada, Yoskowitz y Patel, 2006), las capacidades cognitivas y emocionales relativamente bien conservadas podrían ayudar al grupo AALP para evitar riesgos innecesarios, pero nuestros datos mostraron que el grupo AALP necesita más tiempo para planificar o tomar una decisión, comparado con el grupo de control de no consumidores de alcohol. Por tanto, nuestros resultados recalcan la idea que la flexibilidad cognitiva, la inhibición o déficits en la planificación son las causas principales y determinantes de déficits en la toma de decisiones.

Varios estudios han informado de déficits persistentes en procesos relacionados con la información social cognitiva, la decodificación de los estados de ánimo, la capacidad empática, y de teoría de la mente en personas con una abstinencia del alcohol prolongada (Grynberg, Maurage y Nandrino, 2017; Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin y Campanella, 2009; Stasiewicz et al., 2012). Además, los pacientes alcohólicos sobrios tienden a presentar dificultades para identificar, diferenciar y expresar sus emociones (síntomas de alexitimia) (Stasiewicz et al., 2012). Nuestros resultados parcialmente refuerzan los estudios anteriores en este campo. De hecho, el grupo AALP autoinformó más síntomas de angustia personal y de alexitimia, comparado con el grupo de control. Por lo contrario, no mostró diferencias en empatía cognitiva y en capacidad de decodificación emocional, en comparación con el grupo de control. Basados en nuestros datos, podríamos llegar a la conclusión que medidas específicas de empatía no presentaron déficits después de una abstinencia prolongada, con la notable excepción de angustia personal y alexitimia, en los cuales persistieron los déficits relacionados con el alcohol. Dado que la regulación de experiencias emocionales angustiosas y dificultades interpersonales para identificar, diferenciar y expresar los sentimientos se ha asociado con recaídas tras la desintoxicación (Zywiak, Westerberg Connors y Maisto 2003), esto sugiere la importancia de considerar las dificultades emocionales e interpersonales en el tratamiento clínico de alcohólicos.

La limitación principal de este estudio fue el tamaño modesto de la muestra. Por este motivo, los hallazgos son preliminares y más estudios son necesarios para explorar estos patrones en muestras más grandes. Otra limitación de este estudio es el uso de datos transversales en lugar de lon-

gitudinales y, por lo tanto, la imposibilidad de hacer conclusiones definitivas respecto de los efectos a largo plazo del alcohol sobre estas habilidades cognitivas. Es más, también es posible que los alcohólicos presenten déficits cognitivos preexistentes al consumo de alcohol, que aumentan su tendencia a abusar del alcohol. Por tanto, no podemos demostrar recuperación o déficits con el paso del tiempo. Estudios longitudinales son necesarios para entender cómo la duración de abstinencia de alcohol puede contribuir al alcance y las limitaciones de la recuperación de las habilidades emocionales y sociales. Además, sería necesario especificar el rol de estos déficits cognitivos en las recaídas. Otra limitación es que las pruebas neuropsicológicas usadas para valorar estos déficits tienden a medir categorías amplias de habilidades sin un consenso homogéneo sobre cuáles son los atributos concretos que definen dichas funciones.

Por último, parece lógico que estos déficits puedan interferir en los talleres y en la psicoterapia con pacientes alcohólicos durante su periodo de detoxificación. De hecho, grandes cantidades de material verbal y complejo presentado en los programas terapéuticos no se procesan adecuadamente por la presencia de los déficits en el pensamiento conceptual y en el razonamiento abstracto de los alcohólicos. De todas maneras, también hemos de señalar que la internalización inexistente de las recomendaciones terapéuticas o una baja participación en los talleres también podrían reflejar el desinterés de los participantes respecto del programa, y no necesariamente déficits cognitivos. Puede ser necesario incluir programas de tratamiento tempranos coadyuvantes en los programas psicoterapéuticos existentes después de la detoxificación (Frías-Torres, Moreno-España, Ortega, Barrio, Gual y Teixidor López, 2018). Por ello, este conocimiento podría servir como guía en el desarrollo de tratamientos tempranos coadyuvantes para mejorar los dominios cognitivos afectados y, como consecuencia, reducir la tasa de reincidencia en el abuso de alcohol.

Reconocimientos

Este estudio recibió apoyo del Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [PNSD/2012/001] y por el Master en Neurocriminología (ADEIT, Universidad de Valencia).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses en relación al estudio, su autoría, y/o la publicación de este manuscrito.

Referencias

Abernathy, K., Chandler, L. J. y Woodward, J. J. (2010). Alcohol and the prefrontal cortex. *International Re-*

- view of Neurobiology*, 91, 289-320. doi:10.1016/S0074-7742(10)91009-X.
- Alhassoon, O. M., Sorg, S. F., Taylor, M. J., Stephan, R. A., Schweinsburg, B. C., Stricker, N. H.,... Grant, I. (2012). Callosal white matter microstructural recovery in abstinent alcoholics: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36, 1922-1931. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01808.x.
- Bagby, R. M., Parker, J. D. y Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, 38, 23-32. doi:10.1016/0022-3999(94)90005-1.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y. y Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 241-251. doi:10.1111/1469-7610.00715.
- Bates, M.E., Voelbel, G.T., Buckman, J.F., Labouvie, E.W. y Barry, D. (2005). Short-Term Neuropsychological Recovery in Clients with Substance Use Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 367-377.
- Berking, M., Margraf, M., Ebert, D., Wupperman, P., Hofmann, S. G. y Junghanns, K. (2011). Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79, 307. doi:10.1037/a0023421.
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A. y Paille, F. (2014). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Frontiers in Psychiatry*, 5. doi:10.3389/fpsy.2014.00078.
- Burgess, P. W. y Shallice, T. (1997). The hayling and brixton tests. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Cambridge Cognition Ltd. (2012). CANTABclipse Test Administration Guide. Cambridge: Cambridge Cognition Limited.
- Cao, Y., Willett, W. C., Rimm, E. B., Stampfer, M. J. y Giovannucci, E. L. (2015). Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*, 351, h4238. doi:10.1136/bmj.h4238.
- Cho, E., Lee, J. E., Rimm, E. B., Fuchs, C. S. y Giovannucci, E. L. (2012). Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 413-419. doi:10.3945/ajcn.111.022145.
- Clark, L., Dombrowski, A. Y., Siegle, G. J., Butters, M. A., Shollenberger, C. L., Sahakian, B. J. y Szanto, K. (2011). Impairment in risk-sensitive decision-making in older suicide attempters with depression. *Psychology and Aging*, 26, 321. doi:10.1037/a0021646
- Del Ser Quijano, T., Sanchez Sánchez, F., Garcia de Yebe- nes, M.J., Otero Puime, A., Zunzunegui, M.V. y Muñoz, D. (2004). Versión española del Test de los 7 Minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología*, 19, 344-358.
- Erickson, C.K. y White, W.L. (2009). The neurobiology of addiction recovery. *Alcohol Treatment Quarterly*, 27, 338-345. doi:10.1080/07347320903014255.
- Fein, G., Torres, J., Price, L. J. y Di Sclafani, V. (2006). Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 1538-1544. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00185.x.
- Frías-Torres, C., Moreno-España, J., Ortega, L., Barrio, P., Gual, A. y Teixidor López, L. (2018). Remediation therapy in patients with alcohol use disorders and neurocognitive disorders: A Pilot Study. *Adicciones*, 30, 93-100. doi:10.20882/adicciones.757.
- Grynberg, D., Maurage, P. y Nandrino, J. L. (2017). Preserved affective sharing but impaired decoding of contextual complex emotions in alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41, 779-785. doi:10.1111/acer.13330.
- Gutnik, L. A., Hakimzada, A. F., Yoskowitz, N. A. y Patel, V. L. (2006). The role of emotion in decision-making: A cognitive neuroeconomic approach towards understanding sexual risk behavior. *Journal of Biomedical Informatics*, 39, 720-736. doi:10.1016/j.jbi.2006.03.002.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G. y Curtiss, G. (1993). Wisconsin card sort test manual: Revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kish, G.B., Hagen, J.M., Woody, M.M. y Harvey, H.L. (1980). Alcoholics' recovery from cerebral impairment as a function of duration of abstinence. *Journal of Clinical Psychology*, 36, 584-589. doi:10.1002/jclp.6120360234.
- Kravitz, A. V., Tomasi, D., LeBlanc, K. H., Baler, R., Volkow, N. D., Bonci, A. y Ferré, S. (2015). Cortico-striatal circuits: novel therapeutic targets for substance use disorders. *Brain Research*, 1628, 186-198. doi:10.1016/j.brainres.2015.03.048.
- Le Berre, A. P., Fama, R. y Sullivan, E. V. (2017). Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41, 1432-1443. doi:10.1111/acer.13431.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. y Loring, D.W. (2004). Neuropsychological assessment. 4 ed. New York: Oxford University Press.
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F. y Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34, 111.
- Mestre, E. V., Frías, M. D. N. y Samper, P. G. (2004). La medida de la empatía: análisis del Interpersonal Reactivity Index. *Psicothema*, 16, 255-260.

- Munro, C.A., Saxton, J. y Butters, M.A. (2000). The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: a cross-sectional study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 1510-1516. doi:10.1111/j.1530-0277.2000.tb04569.x.
- Nowakowska-Domagala, K., Jablkowska-Górecka, K., Mokros, Ł., Koprowicz, J. y Pietras, T. (2017). Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: Short-term vs. long-term abstainers. *Psychiatry Research*, 249, 1-8. doi:10.1016/j.psychres.2016.12.034.
- Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Ruiz, S. M., Luhar, R. B. y Gravitz, Z. R. (2014). Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychological processes in alcoholism. *Handbook of Clinical Neurology*, 125, 183. doi:10.1016/B978-0-444-62619-6.00012-4.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Llanelo-Luque, M., Rojo-Mota, G., Olivar-Arroyo, A. y Puerta-García, C. (2009). Sintomatología frontal en adictos a sustancias en tratamiento mediante la versión española de la escala de comportamiento frontal. *Revista de Neurología*, 48, 624-631.
- Pelletier, S., Nalpas, B., Alarcon, R., Rigole, H. y Perney, P. (2016). Investigation of Cognitive Improvement in Alcohol-Dependent Inpatients Using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Score. *Journal of Addiction*, 1539096. doi:10.1155/2016/1539096.
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E. y Sullivan, E. V. (2006). Dismorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiology of Aging*, 27, 994-1009. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.007.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Shear, P. K., Rosenbloom, M. J. y Lim, K. O. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 1177-1191. doi:10.1111/j.1530-0277.1995.tb01598.x.
- Rosenbloom, M.J., O'Reilly, A., Sassoon, S.A., Sullivan, E.V. y Pfefferbaum, A. (2005). Persistent cognitive deficits in community-treated alcoholic men and women volunteering for research: limited contribution from psychiatric comorbidity. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 66, 254-265. doi:10.15288/jsa.2005.66.254.
- Ruiz-Sánchez de León, J. M., Pedrero-Pérez, E. J., Rojo-Mota, G., Llanelo-Luque, M. y Puerta-García, C. (2011). Propuesta de un protocolo para la evaluación neuropsicológica de las adicciones. *Revista Neurología*, 53, 483-93.
- Scocciati, C., Cecchini, M., Anderson, A. S., Berrino, F., Boutron-Ruault, M. C., Espina, C.,... Wiseman, M. (2016). European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiology*, 45, 181-188. doi:10.1016/j.canep.2016.09.011.
- Seisdedos, N. (2004). Test de atención d2. Madrid: TEA Ediciones.
- Spreen, O. y Strauss, E. (1991). Controlled oral word association (word fluency). Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Oxford: Oxford University Press, 219-227.
- Staples, M. C. y Mandyam, C. D. (2016). Thinking after drinking: impaired hippocampal-dependent cognition in human alcoholics and animal models of alcohol dependence. *Frontiers in Psychiatry*, 7. doi:10.3389/fpsy.2016.00162.
- Stasiewicz, P. R., Bradizza, C. M., Gudleski, G. D., Coffey, S. F., Schlauch, R. C., Bailey, S. T.,... Gulliver, S. B. (2012). The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample. *Addictive Behaviors*, 37, 469-476. doi:10.1016/j.addbeh.2011.12.011.
- Stavro, K., Pelletier, J. y Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addiction Biology*, 18, 203-213.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Lim, K. O. y Pfefferbaum, A. (2000a). Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*, 14, 178-188. doi:10.1037/0894-4105.14.2.178.
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J. y Pfefferbaum, A. (2000b). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 611-621.
- Valmas, M. M., Mosher Ruiz, S., Gansler, D. A., Sawyer, K. S. y Oscar-Berman, M. (2014). Social cognition deficits and associations with drinking history in alcoholic men and women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 2998-3007.
- Wechsler D. (1999). Escala de inteligencia Wechsler para adultos (WAIS-III). 3 ed. Madrid: TEA.
- Wechsler, D. (1997). Wechsler memory scale (WMS-III) (Vol. 14). San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H. y Evans, J. J. (1996). Behavioural assessment of the Dysexecutive Syndrome. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Yohman, J. R., Parsons, O. A. y Leber, W. R. (1985). Lack of recovery in male alcoholics' neuropsychological performance one year after treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 9, 114-117. doi:10.1111/j.1530-0277.1985.tb05530.x.
- Zywiak, W.H., Westerberg V.S., Connors G.J. y Maisto S.A. (2003). Exploratory findings from the Reasons for Drinking Questionnaire. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 25, 287-292. doi:10.1016/S0740-5472(03)00118-1.

Inicio y progresión en el consumo de sustancias en la población general de Cataluña, España

Onset and progression of drug use in the general population of Catalonia, Spain

ALBERT SÁNCHEZ-NIUBÒ A.**,**, LUIS SORDO***,****, GREGORIO BARRIO G.*****,
BLANCA I. INDAVE***,*****, ANTONIA DOMINGO-SALVANY A.*****.

* Unidad de Investigación y Desarrollo. Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona. España.
** CIBER de Salud Mental (CIBERSAM). España. *** CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.
**** Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina. Universidad Complutense, Madrid. España. ***** Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España. ***** Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España. ***** Grupo de Investigación en Epidemiología de las Drogas de Abuso. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona. España.

Resumen

Este estudio tuvo como finalidad realizar un análisis retrospectivo de la secuencia de inicio y progresión de las vías más comunes del inicio del consumo de sustancias en una muestra de la población general española. Recopilamos datos de la encuesta nacional de las viviendas del año 2011 sobre el consumo de sustancias en Cataluña, España, respecto de personas no-institucionalizadas de la población general con edades entre los 15-64 años. La muestra final estaba compuesta de 2.069 personas con la misma distribución de edad que la población general. Mostramos la progresión en el inicio de consumo de sustancias mediante la cuantificación de los cambios de un estado anterior, en términos de número de personas y porcentajes ponderados. Aplicamos análisis de supervivencia para valorar las vías más prevalentes halladas en el análisis descriptivo usando modelos de regresión aditivos. La edad media de inicio de consumo fue decreciendo en todas las cohortes desde 1965 hasta 1985-1996: de 17 a 15 para tabaco, de 20 a 16 para cannabis y de 21 a 18 para cocaína. En las personas que usaban las tres sustancias estudiadas, la vía más frecuente fue “tabaco-uso diario de tabaco-cannabis-cocaína”. Dichos resultados requieren políticas de salud y estrategias de prevención para aumentar la percepción de los riesgos de las sustancias legales e ilegales. Esto, unido a intervenciones de compañeros bien diseñadas, podría reducir el riesgo de exposición de sustancias ilegales, como cannabis y cocaína, y, por tanto, reducir la probabilidad de un problema de consumo de sustancias en un futuro.

Palabras clave: Tabaco; Cannabis; Cocaína; Edad de inicio; Vigilancia poblacional.

Abstract

The aim of the present study was to retrospectively study the onset and progression sequence of the most frequent pathways of drug use initiation in a sample of the Spanish general population. Data come from the 2011 household survey on drug use in Catalonia, Spain, on non-institutionalized individuals aged 15-64 in the general population. The final sample was of 2,069 individuals and had the same age distribution as the general population. Progressions of drug initiation were pictured by quantifying transitions from a previous state in terms of the number of individuals and weighted percentages. Survival analyses were employed to assess the most prevalent pathways found in the descriptive analysis using additive regression models. Median ages of onset were decreasing in every cohort from 1965 to 1985-1996: from 17 to 15 in tobacco, 20 to 16 in cannabis and 21 to 18 in cocaine. In people who consumed the three drugs studied, the most frequent pathway was “tobacco-daily tobacco-cannabis-cocaine”. These results demand health policies and prevention strategies in order to increase perception of the risks of legal and illegal substances. This, together with well-designed peer interventions could reduce the risk of exposure to illegal drugs such as cannabis and cocaine, thus reducing the likelihood of future problem drug use.

Keywords: Tobacco; Cannabis; Cocaine; Age of onset; Population surveillance.

Recibido: Diciembre 2017; Aceptado: Junio 2018.

Enviar correspondencia a:

Luis Sordo. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.
Tel.: 913941522. E-mail: lsordo@ucm.es

Una edad de inicio temprana en el consumo de sustancias se asocia con una variedad de resultados negativos a largo plazo (Poudel y Gautam, 2017) y es uno de los factores más fuertemente asociados con una prevalencia más alta de consumo de sustancias, y también en la participación en otras conductas de riesgo para la salud (DuRant, Smith, Kreiter, y Krowchuk, 1999). Un inicio temprano en el consumo de tabaco y/o cannabis podría aumentar el riesgo del inicio de consumo de otras sustancias ilegales y en problemas de dependencia más tarde (Anthony, 2012; Baggio et al., 2014; Choo, Roh y Robinson, 2008; Fergusson y Boden, 2014; Swift et al., 2012; van Leeuwen et al., 2011) tanto como de problemas familiares, sociales y legales (Hser, Grella, Collins y Teruya, 2003).

La secuencia más frecuente del consumo de sustancias implica el inicio con sustancias legales, como el tabaco, seguido de sustancias ilegales, como el cannabis y después la cocaína y otros estimulantes (Mayet, Legleye, Chau y Falissard, 2010; Mayet, Legleye, Chau y Falissard, 2011; Mayet, Legleye, Falissard y Chau, 2012; Secades-Villa, García-Rodríguez, Jin, Wang y Blanco, 2015). Aunque dicha progresión se ha mostrado estable a lo largo del tiempo en diferentes países y muestras, hemos de tener en cuenta dos aspectos importantes. Primero, es menos probable que los usuarios de drogas duras sigan la secuencia típica de consumo (Mackesy-Amiti, Fendrich y Goldstein, 1997), y dicha población cobra relevancia especial respecto de la implementación de medidas preventivas: aquellos jóvenes con mayor riesgo de convertirse en toxicómanos pueden tener la menor probabilidad de seguir la secuencia típica de inicio del consumo de sustancias (Mackesy-Amiti et al., 1997). Segundo, las secuencias de inicio, a pesar de seguir un patrón más o menos definido, han mostrado variación con la edad de inicio (Patrick et al., 2011), y esto es especialmente verdadero para edades más jóvenes (Moss, Chen y Yi, 2014).

El escenario de drogas en España ha cambiado en las dos últimas décadas. Las tasas de incidencia para consumo de heroína han disminuido y permanecido muy bajas en años recientes (Sánchez-Niubò et al., 2009; Sánchez-Niubò et al., 2013). No obstante, las prevalencias de consumo de cannabis y cocaína a lo largo de la vida están entre las más altas de la Unión Europea (UE) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016). Es más, el consumo de cocaína en el último año aumentó de 14,5% en 1995 a 32,1% en el año 2009, y para cocaína de 3,4 a 10,2% en el mismo periodo (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2014). De todas maneras, las incidencias de cocaína y cannabis, aunque muy altas, se han mantenido estables desde el año 2000 (tasas estandarizadas: alrededor de 9 por 1.000) (Sánchez-Niubò, Sordo, Fortiana, Brugal y Domingo-Salvany, 2013). De manera más específica, las incidencias más altas fueron para jóvenes de ambos sexos

con edades entre 15-19 años (Sánchez-Niubò et al., 2013), y las diferencias entre sexo se han ido estrechando en cohortes de nacimiento recientes (Colell, Sánchez-Niubò y Domingo-Salvany, 2013). Las tasas de incidencia para tabaco no estaban disponibles. No obstante, la caída ligera en la prevalencia entre los años 2003-2009 podría indicar un posible descenso de su incidencia (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2014). Es interesante resaltar que las mujeres han experimentado un comienzo creciente y más temprano del consumo de tabaco en cohortes recientes, alcanzando las mismas tasas que los hombres (Colell et al., 2013).

Dichos cambios, que también han sido observados en países vecinos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016), no han sido objeto de seguimiento mediante estudios sobre la edad de inicio y los patrones de progresión. Identificar el inicio del consumo de sustancias sería útil para definir los esfuerzos de prevención y su relación con el consumo futuro de sustancias.

Por tanto, este estudio tuvo como finalidad realizar un análisis retrospectivo de la secuencia de inicio y progresión de las vías más comunes del inicio del consumo de sustancias en una muestra de la población general española y observar su evolución en distintas cohortes de nacimiento.

Materiales y método

Extrajimos todos los datos de la Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2011 (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2011). EDADES es una encuesta nacional de los hogares representativa y bienal, realizada desde 1995, como seguimiento del consumo, las percepciones y las opiniones de residentes en España no-institucionalizados con edades entre 15-64 años sobre el consumo de alcohol y sustancias. Este estudio usó la información obtenida en Cataluña, la segunda región más extensa de España. El muestreo siguió un diseño de agrupación en tres fases (área de censo, hogar e individuo aleatorio) sin sustitución en poblaciones urbanas y rurales. Los índices de participación superaron el 50%, con las muestras previamente sobredimensionadas con el fin de obtener los números efectivos deseados. La encuesta es de tipo autoadministrada y recopilada a través de una encuesta del hogar. La muestra final, con la misma distribución de edad que la población general, estaba compuesta de 2.069 personas.

Para los fines de este estudio, tuvimos en cuenta la edad de inicio de cuatro comportamientos: consumo de tabaco (rango: 6-48), consumo diario de tabaco (rango: 10-49), consumo de cannabis (rango: 11-45) y consumo de cocaína (rango: 12-40). Todos los análisis fueron ajustados por sexo y las cohortes de nacimiento que siguen: <1965, 1965-1974, 1975-1984 y 1985-1996. Dichas cohortes de nacimiento corresponden a las siguientes edades, en el momento de realizar la encuesta: >46, 37-46, 27-36 y 15-26. Para realizar

inferencias respecto de la población general, los individuos fueron ponderados según el diseño de muestreo.

La edad del primer consumo de alcohol fue excluida debido a la alta prevalencia de consumo de alcohol alguna vez en España (91% en el año 2011), y porque la asociación con el inicio de otras sustancias podría ser algo impreciso y poco informativa (Golpe, Isorna, Barreiro, Braña y Rial, 2017; Teixidó-Compañó et al., 2019). Por otro lado, dada la disponibilidad de información sobre la edad de inicio de consumo diario de tabaco y de consumo de tabaco alguna vez, a pesar de ser prevalente (72% en el año 2011), se tuvo en cuenta con fines comparativos.

Realizamos análisis descriptivos con las medianas de edad de inicio en el consumo de sustancias por sexo y por cohortes de nacimiento. Mostramos la progresión en el inicio de consumo de sustancias mediante la cuantificación de los cambios de un estado anterior, en términos de número de personas y porcentajes ponderados. Dado que las edades de inicio son valores mostrados como números enteros, hallamos coincidencias entre las edades de inicio de las diferentes sustancias. Para resolver este problema, consideramos el siguiente patrón de orden: tabaco, consumo diario de tabaco, cannabis y cocaína; i.e., si la edad de inicio de consumo de tabaco coincidió con el consumo de cannabis, consideramos que el consumo de tabaco precedió el consumo de cannabis. Dichas suposiciones se basaron en datos nacionales (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2014). No obstante, verificamos los empates que resultaron tras aplicar otros patrones de orden.

Aplicamos análisis de supervivencia para valorar las vías más prevalentes halladas en el análisis descriptivo, teniendo en cuenta las personas censuradas que aún no habían tenido la ocasión de iniciar su consumo de una sustancia. De forma específica, usamos regresión aditiva de riesgo, que puede ofrecer una imagen más precisa, en comparación con los modelos de regresión de Cox, de cómo los efectos de las covariables se desarrollan a lo largo del tiempo (Aalen, Borgan y Gjessing, 2008). Los parámetros de estos modelos son funciones de regresión acumulativas arbitrarias que representan el riesgo excesivo acumulado en cada unidad temporal y son útiles para valorar, de manera gráfica, los cambios a lo largo del tiempo (Xie, Strickler y Xue, 2013). Los eventos en cada análisis de supervivencia fueron las edades de primer consumo de cannabis y cocaína. Las personas que no informaron el evento en el periodo de observación tuvieron la consideración de censurados a su edad en el momento de participar en la encuesta. Al analizar ambas sustancias, obtuvimos las estimaciones de exceso de riesgo acumulado para las categorías: nunca haber fumado tabaco (categoría de referencia), haber fumado alguna vez pero no diariamente, y haber fumado diariamente, siempre con anterioridad al evento. También para cocaína obtuvimos las estimaciones de exceso de riesgo acumulado para aquellas personas que dijeron desde nunca haber consumido cannabis (categoría de referencia) hasta haber consumido cannabis alguna vez, con anterioridad al evento. Las edades de inicio de consumo de tabaco y cannabis fueron tratadas como covariables que varían en el tiempo.

Tabla 1. Edad de primer consumo de conductas seleccionadas por cohorte de nacimiento y sexo.

Edad media ponderada (IC 95%)	Mujeres				Hombres				TOTAL
	Cohortes de nacimiento								
	> 1965	1965 - 1974	1975 - 1984	1985 - 1996	> 1965	1965 - 1974	1975 - 1984	1985 - 1996	
	n med. IC95%	n med. IC95%	n med. IC95%	n med. IC95%	n med. IC95%	n med. IC95%	n med. IC95%	n med. IC95%	
Edad al participar en la encuesta	250 55 (54, 56)	239 41 (40, 42)	285 32 (31, 32)	247 22 (21, 23)	241 55 (54, 57)	247 41 (40, 41)	299 32 (31, 32)	261 22 (20, 23)	2069
1er consumo de tabaco	155 17 (16, 18)	165 16 (16, 16)	186 16 (16, 16)	141 15 (15, 16)	209 16 (15, 16)	210 16 (16, 17)	231 16 (16, 16)	176 15 (15, 16)	1473
1er consumo de tabaco no diario alguna vez	68 16 (16, 18)	57 17 (15, 18)	84 16 (16, 17)	54 15 (15, 16)	46 17 (15, 18)	63 17 (16, 18)	71 16 (15, 17)	83 16 (15, 16)	526
1er consumo de tabaco diario alguna vez	87 18 (18, 20)	108 18 (17, 18)	102 17 (16, 18)	87 16 (15, 17)	163 18 (17, 18)	147 18 (17, 18)	160 17 (17, 18)	93 16 (16, 17)	947
1er consumo de cannabis	27 20 (18, 24)	42 20 (18, 22)	64 18 (17, 18)	83 17 (16, 17)	52 19 (18, 21)	108 18 (18, 18)	139 17 (17, 18)	116 16 (16, 17)	631
1er consumo de cannabis no-usuario de tabaco	4 23 (17, 29)	7 17 (16, 20)	16 17 (16, 18)	20 16 (15, 18)	10 18 (17, 18)	26 17 (15, 18)	48 16 (16, 17)	36 15 (15, 17)	167
1er consumo de cannabis usuario de tabaco no diario alguna vez	4 24 (18, 54)	7 18 (16, 25)	19 18 (16, 19)	20 16 (15, 17)	8 20 (15, 23)	15 18 (17, 20)	20 17 (16, 19)	34 16 (16, 17)	127
1er consumo de cannabis usuario de tabaco diario alguna vez	19 19 (18, 20)	28 20 (18, 24)	29 18 (16, 19)	43 17 (16, 17)	34 20 (18, 21)	67 18 (18, 20)	71 18 (17, 18)	46 17 (16, 17)	337
1er consumo de cocaína	9 20 (18, 24)	10 25 (20, 30)	18 20 (20, 21)	16 18 (17, 20)	13 21 (18, 26)	41 20 (20, 22)	58 19 (18, 20)	18 18 (17, 19)	183
1er consumo de cocaína no-usuario de tabaco alguna vez	1 32 n/a	0 n/a	1 22 n/a	2 16 (16, 18)	2 18 (18, 40)	3 17 (14, 25)	8 18 (15, 20)	2 17 (17, 19)	19
1er consumo de cocaína usuario de tabaco no diario alguna vez	2 21 (20, 24)	1 25	6 20 (18, 24)	1 20 n/a	2 26 (26, 28)	4 21 (20, 25)	7 20 (15, 25)	5 18 (18, 18)	28
1er consumo de cocaína usuario de tabaco diario alguna vez	6 20 (18, 23)	9 25 (19, 31)	11 20 (19, 20)	13 18 (17, 20)	9 20 (18, 24)	34 20 (20, 22)	43 19 (18, 20)	11 17 (16, 19)	136
1er consumo de cocaína no-usuario de cannabis	4 21 (18, 24)	2 25 (22, 35)	2 19 (18, 23)	1 15 n/a	1 40 n/a	4 23 (14, 23)	3 21 (20, 24)	0 n/a	17
1er consumo de cocaína usuario de cannabis	5 20 (18, 30)	8 25 (20, 25)	16 20 (20, 20)	15 18 (17, 20)	12 20 (18, 25)	37 20 (20, 22)	55 18 (18, 20)	18 18 (17, 19)	166

Hicimos todos los análisis con R (R Foundation for Statistical Computing, 2015) y de supervivencia con el paquete survival de R (Therneau y Grambsch, 2000).

Resultados

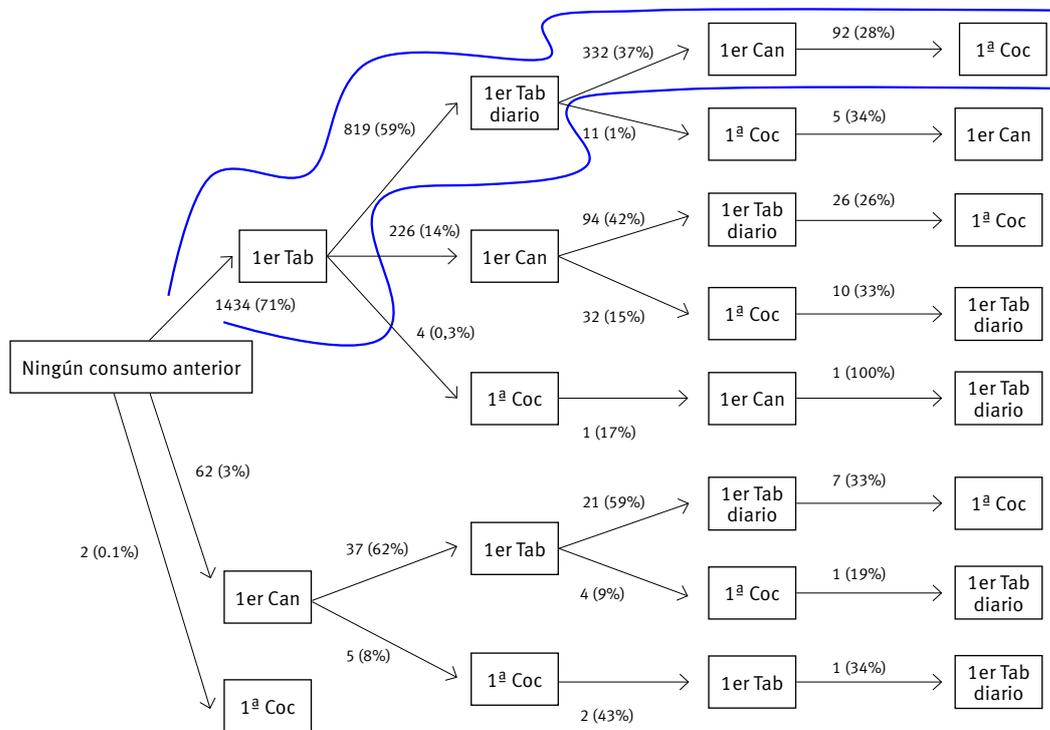
Al menos un comportamiento fue informado por 1.498 (72,4%) de los individuos: 1.473 usuarios de tabaco, 947 de ellos usuarios de tabaco a diario, 631 usuarios de cannabis y 183 usuarios de cocaína. Tabla 1 muestra las medias ponderadas y los intervalos de confianza de la edad de inicio del comportamiento y estratificado por sexo y cohortes de nacimiento. Observamos que las medias de edad de inicio fueron ordenadas por tabaco, consumo diario de tabaco, cannabis y cocaína y disminuyeron a lo largo de los años desde 1965. Además, los rangos de edad son diferentes entre las cohortes de nacimiento, la mediana de edad en una cohorte más joven tiende a ser menor que la de las cohortes mayores. La mediana de edad para consumo de tabaco alguna vez y a diario era igual entre hombres y mujeres, mientras que para cannabis y cocaína la mediana de edad de los hombres era menor, aunque no de forma significativa, en general.

Figura 1 muestra todas las posibles combinaciones de vías en la progresión del inicio de consumo de sustancias de esta muestra. Entre las 143 personas que habían iniciado los cuatro comportamientos considerados, la vía más frecuente fue tabaco-uso diario de tabaco-cannabis-cocaína

(92 personas). La segunda vía más frecuente fue tabaco-cannabis-uso diario de tabaco-cocaína (26 personas).

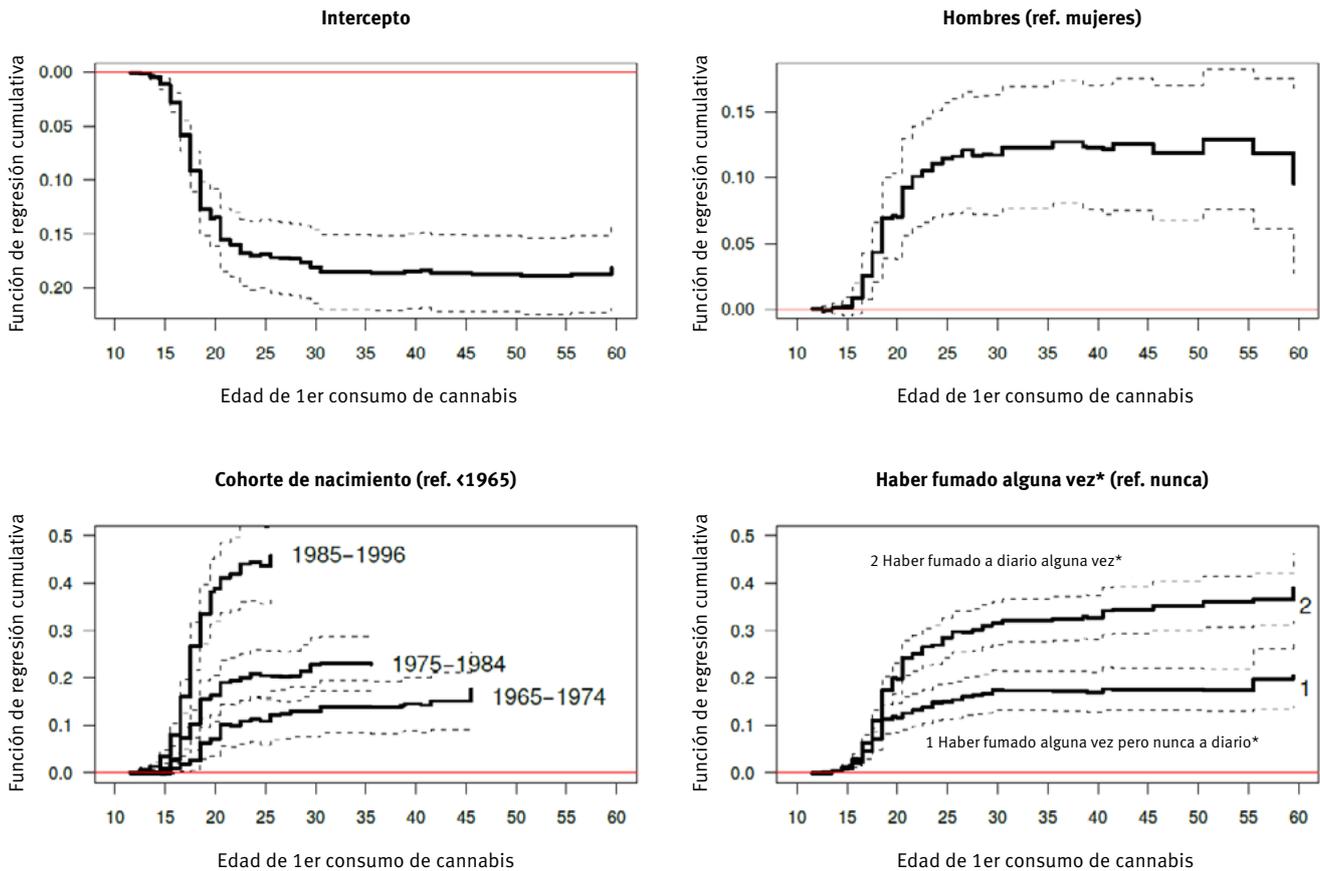
Las coincidencias en la edad de inicio de algunos de los comportamientos fueron relativamente frecuentes, tales como el consumo de tabaco y cannabis (n = 117, 19% de las personas con ambos comportamientos), consumo diario de tabaco y cannabis (n = 111, 24% de usuarios de cannabis) y consumo de tabaco alguna vez, consumo diario de tabaco y cannabis (n = 56, 12% de las personas con los tres comportamientos). Los empates con cocaína fueron con cannabis (n = 24, 14% de los usuarios de cocaína), tabaco (n = 6, 3%) y consumo diario de tabaco (n = 8, 5%). Como estudio de sensibilidad, cuando la edad de inicio en ambos comportamientos coincidía, supusimos que el consumo de cannabis precedió el consumo de tabaco. En este caso, el número de personas en la vía tabaco-uso diario de tabaco-cannabis-cocaína hubiera disminuido de 92 a 57 personas, aun siendo la vía más frecuente. También, la segunda vía más frecuente hubiera aumentado de 26 a 35 personas, y la tercera vía más frecuente hubiera sido cannabis-tabaco-uso diario de tabaco-cocaína aumentando de 7 a 33 personas.

Usamos el modelo de regresión aditiva de riesgo con la edad de primer consumo de cannabis como resultado para obtener las estimaciones de exceso de riesgo acumulado e intervalos de confianza de 95% a lo largo del tiempo en términos de edad para las variables sexo, cohorte de nacimiento y consumo anterior de tabaco. Los siguientes resultados fueron los más relevantes: los hombres tuvieron



Nota. *Vía más frecuente en azul.

Figura 1. Progresión del inicio de consumo de sustancias de las 2.069 personas: combinaciones de vías, tamaños muestrales y porcentajes ponderados.



Nota. *1er consumo de cannabis anterior.

Figura 2. Riesgo excesivo acumulativo para primer consumo de cannabis por sexo, cohorte de nacimiento y primer consumo de tabaco anterior.

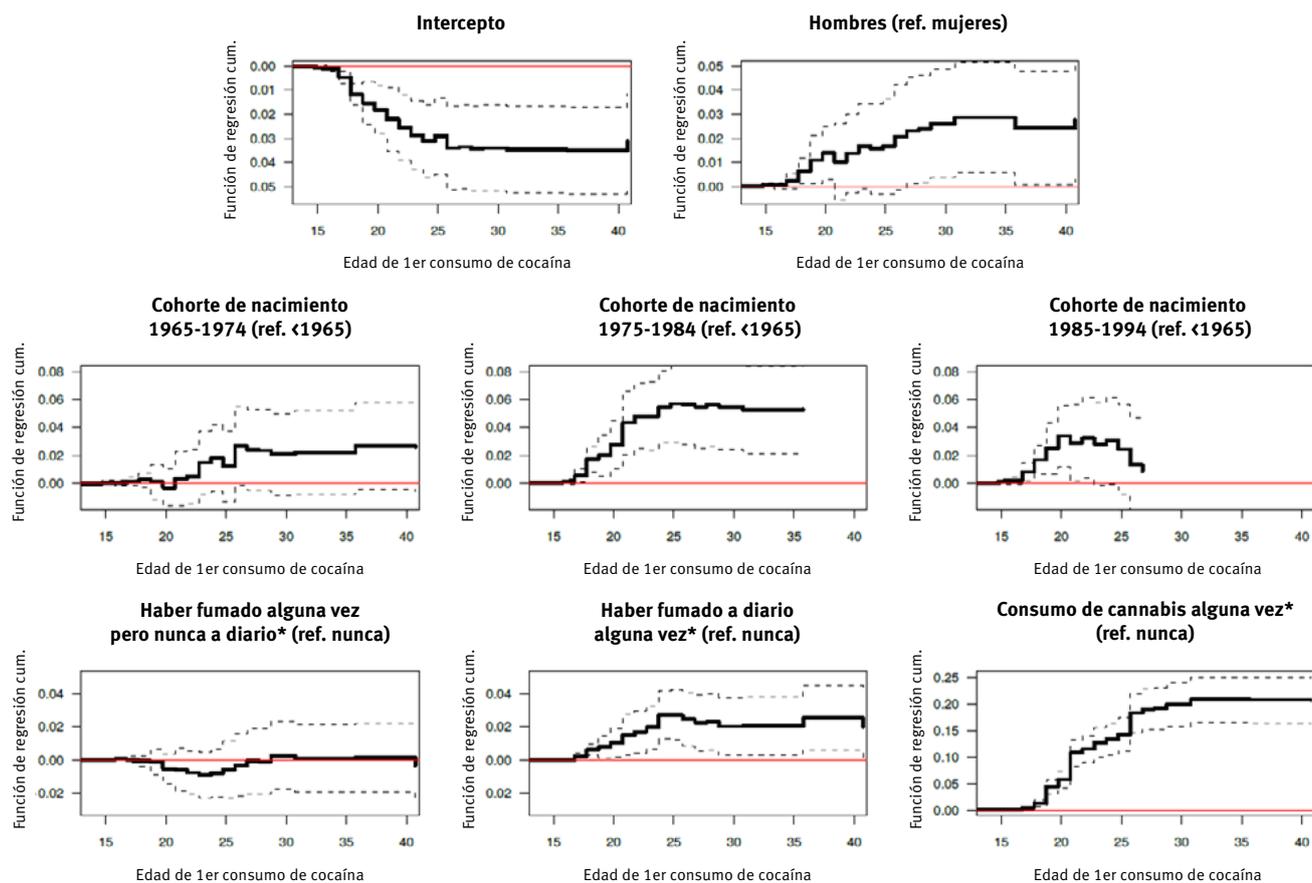
una pronunciada y significativa pendiente entre las edades de 16 a 25 que se mantuvieron posteriormente con un exceso de riesgo acumulado de aproximadamente 0,12 más que las mujeres. Comparado con nunca haber fumado tabaco, haber fumado tabaco alguna vez (pero nunca a diario) tuvo una pendiente significativa entre las edades de 15 a 18, llegando a un exceso de riesgo acumulado de aproximadamente 0,12 que se mantuvo posteriormente; también, haber fumado tabaco alguna vez sobrepasó la categoría anterior en la edad de 19 años, alcanzando un riesgo excesivo acumulativo de aproximadamente 0,2, manteniendo una pendiente suave posteriormente. Cada cohorte más joven tuvo una pendiente significativamente más alta, llegando a riesgos excesivos acumulativos de aproximadamente 0,15, 0,2 y 0,45, respectivamente, sobre la cohorte de mayor edad (Figura 2).

Respecto a los resultados del modelo de regresión aditiva con la edad de primer consumo de cocaína como evento, y las variables sexo, cohorte de nacimiento y consumo anterior de tabaco y consumo de cannabis, los siguientes resultados fueron los más relevantes: los hombres tuvieron un riesgo excesivo acumulativo significativo pero muy bajo entre las edades de 18-21, y entre las edades de 27-35 tuvieron un riesgo excesivo acumulativo de aproximadamente 0,03. Ha-

ber fumado tabaco alguna vez (pero nunca a diario) tuvo un efecto similar a nunca haber fumado; por lo contrario, haber fumado tabaco a diario alguna vez y haber consumido cannabis tuvieron pendientes más elevadas y significativas, entre las edades de 17-24 años para consumo diario de tabaco (riesgo excesivo acumulativo de aproximadamente 0,03) y 26 años para cannabis (aproximadamente 0,17). Respecto de las cohortes de nacimiento, la de 1965-1974 tuvo un riesgo excesivo acumulativo no significativamente diferente comparado con la cohorte de mayor edad (Figura 3); la cohorte de 1975-1984 tuvo una pendiente pronunciada significativa entre los 18-25 años llegando a un riesgo excesivo acumulativo de aproximadamente 0,06; la cohorte más joven tuvo una pendiente significativa pero más baja que la cohorte anterior entre 17-21 años de edad con un riesgo excesivo acumulativo de aproximadamente 0,03, pero que no fue significativa posteriormente (Figura 3).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran la progresión esperada habitual en cuanto a la edad de inicio del consumo de las diferentes sustancias: la progresión más frecuente en nuestra muestra es del primer consumo de tabaco al



Nota. * 1er consumo de cocaína anterior.

Figura 3. Riesgo excesivo acumulativo para usuarios de cocaína por primera vez por sexo, cohorte de nacimiento, consumo anterior de tabaco y primer consumo de cannabis.

consumo diario de tabaco, entonces al consumo de cannabis y, en una proporción pequeña, al consumo de cocaína. El inicio de consumo ha cambiado a lo largo de los años objeto de estudio, y es especialmente relevante la disminución de la edad de inicio y la adquisición progresiva por las mujeres de los patrones considerados masculinos en las generaciones anteriores.

Respecto de la progresión del consumo, su interpretación según la teoría de la puerta de entrada (el consumo de tabaco y alcohol podría considerarse como puerta de entrada al consumo de otros tipos específicos de sustancias ilegales) ha de hacerse con cautela. Este teoría ha sido objeto de mucha crítica y otras teorías alternativas han intentado abordar el desarrollo de la implicación de los jóvenes en el consumo de sustancias psicoactivas: desde el hecho que lo que se denominan las sustancias de puerta de entrada son meramente dichas sustancias de mayor prevalencia y, por tanto, accesibles, al hecho que las características individuales y los factores ambientales podrían explicar mejor la secuencia que la explicación legal/ilegal (Mayet, Legleye, Beck, Falissard y Chau, 2016; Otten, Mun y Dishion, 2017; Vanyukov et al., 2012). No obstante, lo que nadie niega es la relevancia potencial de estas secuencias observadas de manera repetida en cuanto al inicio en el consumo de

sustancias y la necesidad de un mejor análisis de este fenómeno. Algunas sustancias se consumen antes que otras y un estudio más profundo de su relación nos permitiría entender mejor los patrones de consumo de sustancias y ofrecer servicios adecuados de prevención e intervención temprana para jóvenes, en particular para los jóvenes en mayor riesgo.

Uno de los hallazgos más interesantes de este estudio es la correlación entre fumar y el consumo de otras sustancias. No es el tabaco únicamente la sustancia más consumida inicialmente, sino que su consumo también se relaciona con un aumento posterior del consumo de otras sustancias. En este sentido, nuestro estudio muestra el exceso de riesgo en la relación entre el tabaco y el cannabis, como se ha señalado anteriormente (Degenhardt et al., 2010; Mayet et al., 2012). En España en concreto, el hecho que la forma habitual de consumir cannabis es fumarlo mezclado con tabaco podría facilitar dicha experiencia. Es más, informes recientes del Plan Nacional de Drogas para España han mostrado que la incidencia de cannabis está superando la de tabaco (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2014). En su conjunto, en línea con los resultados de encuestas realizadas en España recientemente (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2011),

esto sugiere que las percepciones que tienen las personas de los riesgos inherentes al consumo de tabaco y cannabis son similares.

Este estudio muestra que la edad de inicio en el consumo de cannabis ha disminuido en cohortes de nacimiento recientes, en ambos sexos y entre fumadores diarios. Dicha tendencia se ha informado anteriormente en el contexto europeo en aquellos países que han publicado estimaciones recientes de sus encuestas (desde el año 2013) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016). Tal hecho es importante de por sí (más jóvenes, más vulnerables, edad de inicio más temprana) y por sus implicaciones para el futuro: existe una relación entre edad temprana de inicio de consumo de sustancias con mayor persistencia de consumo y problemas comportamentales de mayor severidad relacionados con el mismo (Poudel y Gautam, 2017).

Para consumo de cocaína por primera vez, las dos cohortes de nacimiento más recientes tuvieron un exceso de riesgo sustancial en comparación con las cohortes de nacimiento anteriores, un aumento significativo para fumadores de cannabis, y un aumento pequeño pero significativo de riesgo de nunca haber fumado tabaco a fumador diario de tabaco. Una vez iniciado el consumo ilegal de cannabis, el riesgo de iniciar el consumo de cocaína parece ser sustancial. Iniciar el consumo de cannabis puede no ser causa directa del inicio del consumo de cocaína sino más bien un mediador que aumenta el riesgo de usar cocaína. Esto puede ser explicado por factores tales como la disponibilidad de sustancias y la elección de amistades usuarias de drogas, contribuyendo a la progresión hacia otras sustancias ilegales potencialmente más gratificantes y dañinas, tanto como a la reducción de la percepción de riesgo (Otten et al., 2017).

En resumen, este estudio indica (en particular para las cohortes más mayores) que las edades de inicio de consumo varían según el consumo previo, o no, de otras sustancias (Patrick et al., 2011). El tabaco más que el cannabis y ambos más que la cocaína, aparentemente tienen la capacidad para modificar el inicio y la progresión del consumo de sustancias. Por este motivo, es necesario subrayar la necesidad de hacer un esfuerzo para prevenir (o retrasar) el inicio en el consumo de sustancias, y del cannabis en particular.

Nuestros hallazgos también destacaron una disminución (cannabis y cocaína) de la brecha entre géneros, e incluso una inversión (tabaco) en las cohortes de nacimiento más recientes. Esto también fue señalado en otro estudio anterior en un contexto más amplio (Colell et al., 2013). Resultados similares se han observado incluso fuera de España o incluso en Europa (Degenhardt, Lynskey y Hall, 2000; Degenhardt, Chiu, Sampson, Kessler y Anthony, 2007; Johnson y Gerstein, 1998; Johnson y Gerstein, 2000; Kerr, Greenfield, Bond, Ye y Rehm, 2004). Dicha tendencia

surge en paralelo al cambio del papel de la mujer en la sociedad, con evidencia muy limitada acerca de intervenciones preventivas posibles específicas (Stockings et al., 2016). Más estudios son necesarios en este sentido.

Los resultados de este estudio han de ser interpretados teniendo en cuenta sus limitaciones. Dado que procesamos datos de un estudio transversal con el fin de crear una cohorte retrospectiva, hemos de considerar el sesgo de selección. Nuestros datos implicaron cohortes de nacimiento objeto de seguimiento hasta el año 2011. Además, las personas sin techo e institucionalizadas fueron excluidas del estudio al ser la encuesta de hogares. Por tanto, fallecimientos previos al año 2011 y personas sin techo e institucionalizadas no fueron tenidas en cuenta ni como censurados en el análisis de supervivencia; esto puede resultar en un sesgo de selección si dichas personas son omitidas de la muestra observada. Además, no debemos olvidar la dificultad de incluir a sujetos con patrones más extremos de consumo de sustancias, dado que no es probable que se les incluya en el Censo y que probablemente muestran secuencias atípicas de inicio (Mackesy-Amity et al., 1997).

Respecto de coincidencias entre la edad de inicio para las sustancias diferentes, encontramos que, incluso suponiendo un consumo de cannabis anterior al consumo de tabaco en todos los casos, el patrón más frecuente permanecía igual. Añadiendo el hecho que nos referimos a la población general, nuestros resultados apoyan estudios anteriores que mostraron una secuencia similar en el inicio de consumo de sustancias. No obstante, algunas consideraciones han de ser tenidas en cuenta: en la mayoría de los casos, el primer consumo fue únicamente mezclando tabaco y cannabis, y esto podría llevar a un consumo de tabaco diario posterior y, más tarde, al consumo de cocaína. Por tanto, es preocupante que usar la misma vía de administración podría llevar a un riesgo mayor de dependencia del tabaco posterior y a probar otras sustancias ilegales. Además, nuestro análisis no puede considerar cuántos fueron usuarios experimentales y cuántos se convirtieron en usuarios habituales de cannabis o cocaína, porque los únicos datos disponibles para estas sustancias fueron si habían sido consumidas alguna vez. Por último, es importante mencionar que la muestra de 2.069 personas puede ser considerada representativa de la región autónoma de Cataluña, pero la extrapolación a otras Comunidades es cuestionable debido a los diferentes planes regionales respecto de los trastornos de adicción.

Este estudio describe y refuerza el patrón secuencial comúnmente aceptado de inicio en el consumo de sustancias para Cataluña, que no ha cambiado recientemente, aunque observamos una disminución en la edad de inicio y algunos cambios en los patrones relacionales entre sustancias diferentes. Existe la necesidad de promover estudios que analicen los mecanismos subyacentes de la progresión y sus causas reales mediante la inclusión de preguntas adecuadas en las encuestas; por ejemplo, sobre los hábitos sociales, las percepciones

de riesgo, y los trastornos mentales. Las políticas de sanidad y las estrategias de prevención deberían intentar actuar sobre tres áreas diferentes: 1) aumentar la percepción de riesgo de las sustancias ilegales; 2) retrasar la edad de inicio de consumo para todas las sustancias (legal e ilegal) mediante el consumo de medidas efectivas; y 3) separar la cocaína del cannabis, dada la diferencia de magnitud del daño relacionado con cada sustancia: separación de la información ofrecida sobre cada uno tanto como de sus mercados.

Financiación

Financiación para este estudio fue aportada por una Ayuda del Gobierno de España: Instituto de Salud Carlos III -FIS PI11/01358. Apoyo financiero adicional fue aportada por parte de la Red de Trastornos Adictivos de España, números de ayuda RD12/0028/0018 y RD16/00170013. La elaboración del manuscrito ha recibido apoyo parcial de un contrato Rio Hortega (CM14/00012).

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene alguna relación o actividad que pueda influenciar el manuscrito entregado.

Referencias

- Aalen, O. O., Borgan, Ø. y Gjessing, H. K. (2008). Survival and event history analysis: a process point of view. New York, NY: Springer. Recuperado de <https://www.springer.com/la/book/9780387202877>.
- Anthony, J. C. (2012). Steppingstone and gateway ideas: a discussion of origins, research challenges, and promising lines of research for the future. *Drug and Alcohol Dependence*, 123, S99-S104. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.04.006.
- Baggio, S., Studer, J., Deline, S., N'Goran, A., Dupuis, M., Henchoz, Y. y Gmel, G. (2014). Patterns and Transitions in Substance Use Among Young Swiss Men: A Latent Transition Analysis Approach. *Journal of Drug Issues*, 44, 381-393. doi:10.1177/0022042614526996.
- Choo, T., Roh, S. y Robinson, M. (2008). Assessing the "Gateway Hypothesis" among Middle and High School Students in Tennessee. *Journal of Drug Issues*, 38, 467-492. doi:10.1111/j.1467-9507.2008.00459.x.
- Colell, E., Sánchez-Niubò, A. y Domingo-Salvany, A. (2013). Sex differences in the cumulative incidence of substance use by birth cohort. *The International Journal on Drug Policy*, 24, 319-325. doi:10.1016/j.drugpo.2012.09.006.
- Degenhardt, L., Chiu, W. T., Sampson, N., Kessler, R. C. y Anthony, J. C. (2007). Epidemiological patterns of extra-medical drug use in the United States: evidence from the National Comorbidity Survey Replication, 2001-2003. *Drug and Alcohol Dependence*, 90, 210-223. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.03.007.
- Degenhardt, L., Dierker, L., Chiu, W. T., Medina-Mora, M. E., Neumark, Y., Sampson, N.,... Kessler, R. C. (2010). Evaluating the drug use «gateway» theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug and Alcohol Dependence*, 108, 84-97. doi:10.2105/ajph.88.1.27.
- Degenhardt, L., Lynskey, M. y Hall, W. (2000). Cohort trends in the age of initiation of drug use in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 24(4), 421-426. doi:10.1111/j.1467-842X.2000.tb01605.x.
- Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas. (2011). Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2011/12. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de <http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES2011.pdf>.
- DuRant, R. H., Smith, J. A., Kreiter, S. R. y Krowchuk, D. P. (1999). The relationship between early age of onset of initial substance use and engaging in multiple health risk behaviors among young adolescents. *Archives of Pediatrics y Adolescent Medicine*, 153, 286-291. doi:10.1016/j.dcn.2015.07.002.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2016), European Drug Report 2016: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg (s. f.). Recuperado de http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016_en.
- Fergusson, D. M. y Boden, J. M. (2014). Commentary on Prince van Leeuwen et al. (2014): Tobacco and cannabis use. *Addiction*, 109, 312-313. doi:10.1111/add.12417.
- Golpe, S., Isorna, M., Barreiro, C., Braña, T. y Rial, A. (2017). Binge drinking among adolescents: prevalence, risk practices and related variables. *Adicciones*, 29, 256-267. doi:10.20882/adicciones.932.
- Hser, Y.-I., Grella, C. E., Collins, C., y Teruya, C. (2003). Drug-use initiation and conduct disorder among adolescents in drug treatment. *Journal of Adolescence*, 26, 331-345. doi:10.1016/S0140-1971(03)00012-5.
- Johnson, R. A. y Gerstein, D. R. (1998). Initiation of use of alcohol, cigarettes, marijuana, cocaine, and other substances in US birth cohorts since 1919. *American Journal of Public Health*, 88, 27-33. doi:10.1177/002204260103100412.
- Johnson, R. A. y Gerstein, D. R. (2000). Age, period, and cohort effects in marijuana and alcohol incidence: United States females and males, 1961-1990. *Substance Use y Misuse*, 35, 925-948. doi:10.3109/10826080009148427.
- Kerr, W. C., Greenfield, T. K., Bond, J., Ye, Y. y Rehm, J. (2004). Age, period and cohort influences on beer, wine and spirits consumption trends in the US National Alcohol Surveys. *Addiction*, 99, 1111-1120. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00820.x.

- Mackesy-Amiti, M. E., Fendrich, M. y Goldstein, P. J. (1997). Sequence of drug use among serious drug users: typical vs atypical progression. *Drug and Alcohol Dependence*, 45, 185-196. doi:10.1016/S0376-8716(97)00032-X.
- Mayet, A., Legleye, S., Beck, F., Falissard, B. y Chau, N. (2016). The Gateway Hypothesis, Common Liability to Addictions or the Route of Administration Model A Modelling Process Linking the Three Theories. *European Addiction Research*, 22, 107-117. doi:10.1159/000439564.
- Mayet, A., Legleye, S., Chau, N. y Falissard, B. (2010). The mediation role of licit drugs in the influence of socializing on cannabis use among adolescents: A quantitative approach. *Addictive Behaviors*, 35, 890-895. doi:10.1016/j.addbeh.2010.06.001.
- Mayet, A., Legleye, S., Chau, N. y Falissard, B. (2011). Transitions between tobacco and cannabis use among adolescents: a multi-state modeling of progression from onset to daily use. *Addictive Behaviors*, 36, 1101-1105. doi:10.1016/j.addbeh.2011.06.009.
- Mayet, A., Legleye, S., Falissard, B. y Chau, N. (2012). Cannabis use stages as predictors of subsequent initiation with other illicit drugs among French adolescents: use of a multi-state model. *Addictive Behaviors*, 37, 160-166. doi:10.1016/j.addbeh.2011.09.012.
- Moss, H. B., Chen, C. M. y Yi, H.-Y. (2014). Early adolescent patterns of alcohol, cigarettes, and marijuana polysubstance use and young adult substance use outcomes in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 51-62. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.12.011.
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (Ed.). (2014). Informe 2013. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Recuperado de http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2_Informe_2013.pdf.
- Otten, R., Mun, C. J. y Dishion, T. J. (2017). The social exigencies of the gateway progression to the use of illicit drugs from adolescence into adulthood. *Addictive Behaviors*, 73, 144-150. doi:10.1016/j.addbeh.2017.05.011.
- Patrick, M. E., Schulenberg, J. E., O'Malley, P. M., Maggs, J. L., Kloska, D. D., Johnston, L. D. y Bachman, J. G. (2011). Age-related changes in reasons for using alcohol and marijuana from ages 18 to 30 in a national sample. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 25, 330-339. doi:10.1037/a0022445.
- Poudel, A. y Gautam, S. (2017). Age of onset of substance use and psychosocial problems among individuals with substance use disorders. *BMC Psychiatry*, 17, 10. doi:10.1186/s12888-016-1191-0.
- R Foundation for Statistical Computing (Ed.). (2015). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria. Recuperado de <http://www.R-project.org/>.
- Sánchez-Niubò, A., Aalen, O. O., Domingo-Salvany, A., Amundsen, E. J., Fortiana, J. y Røysland, K. (2013). A multi-state model to estimate incidence of heroin use. *BMC Medical Research Methodology*, 13, 4. doi:10.1186/1471-2288-13-4.
- Sánchez-Niubò, A., Fortiana, J., Barrio, G., Suelves, J. M., Correa, J. F. y Domingo-Salvany, A. (2009). Problematic heroin use incidence trends in Spain. *Addiction*, 104, 248-255. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02451.x.
- Sánchez-Niubò, A., Sordo, L., Fortiana, J., Brugal, M. T. y Domingo-Salvany, A. (2013). Incidence trends of cannabis and cocaine use from periodic Spanish general population surveys: effect of standardizing results by age structure. *Addiction*, 108, 1450-1458. doi:10.1111/add.12170.
- Secades-Villa, R., Garcia-Rodríguez, O., Jin, C. J., Wang, S. y Blanco, C. (2015). Probability and predictors of the cannabis gateway effect: a national study. *The International Journal on Drug Policy*, 26, 135-142. doi:10.1016/j.drugpo.2014.07.011.
- Stockings, E., Hall, W. D., Lynskey, M., Morley, K. I., Reavley, N., Strang, J.,... Degenhardt, L. (2016). Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *Lancet Psychiatry*, 3, 280-296. doi:10.1016/S2215-0366(16)00002-X.
- Swift, W., Coffey, C., Degenhardt, L., Carlin, J. B., Romaniuk, H. y Patton, G. C. (2012). Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66, e26. doi:10.1136/jech.2010.129056.
- Teixidó-Compañó, E., Sordo, L., Bosque-Prous, M., Puigcorbó, S., Barrio, G., Brugal, M.T., ...Espelt A. (2019). Individual and contextual factors related to binge drinking among adolescents in Spain: a multilevel approach. *Adicciones*, 31, 33-40. doi:10.20882/adicciones.975.
- Therneau, T. M. y Grambsch, P. M. (2000). *Modeling survival data: extending the Cox model*. New York: Springer.
- van Leeuwen, A. P., Verhulst, F. C., Reijneveld, S. A., Vollebergh, W. A. M., Ormel, J. y Huizink, A. C. (2011). Can the gateway hypothesis, the common liability model and/or, the route of administration model predict initiation of cannabis use during adolescence? A survival analysis—the TRAILS study. *The Journal of Adolescent Health*, 48, 73-78. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.05.008.
- Vanyukov, M. M., Tarter, R. E., Kirillova, G. P., Kirisci, L., Reynolds, M. D., Kreek, M. J. y Ridenour, T. A. (2012). Common liability to addiction and «gateway hypothesis»: theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug and Alcohol Dependence*, 123, S3-17. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.018.
- Xie, X., Strickler H. D. y Xue, X. (2013). Additive Hazard Regression Models: An Application to the Natural History of Human Papillomavirus. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 796270. doi:10.1155/2013/796270.

Experiencias psicóticas atenuadas y consumo de cannabis en adolescentes de la población general

Psychotic-like experiences and cannabis use in adolescents from the general population

EDUARDO FONSECA-PEDRERO*, **, *** , BEATRIZ LUCAS-MOLINA**** , ALICIA PÉREZ-ALBÉNIZ*, **, FÉLIX INCHAUSTI***, *****, JAVIER ORTUÑO-SIERRA*, ***,

* Departamento de Ciencias de la Educación, Universidad de La Rioja, España. ** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Oviedo, España. *** Programa Riojano de Investigación en Salud Mental (PRISMA), España. **** Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación, Universitat de València, España. ***** Unidad de Salud Mental Infante Juvenil Espartero, Servicio Riojano de Salud, España.

Resumen

El propósito de este estudio fue analizar la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de cannabis en una muestra representativa de adolescentes de la población general. Un total de 1,588 estudiantes ($M=16,13$ años; $DT = 1,36$), 739 eran hombres (46,5%), pertenecientes a 34 escuelas y 98 aulas, seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por conglomerados, fueron encuestados. Los instrumentos administrados fueron el Cuestionario de Pródromos de Psicosis-Breve, el Cuestionario de Capacidades y Dificultades, el Cuestionario de Consumo de Sustancias Modificado, el *Penn Matrix Reasoning Test* (PMRT), la *Family Affluence Scale-II* y la Escala Oviedo de Infrecuencia de Respuesta. Los resultados mostraron que un porcentaje de adolescentes informaron de experiencias psicóticas atenuadas y/o consumo de cannabis. Antes de controlar el efecto de múltiples covariables (género, edad, nivel socio-económico, consumo de tabaco, problemas emocionales y CI), los jóvenes consumidores de cannabis informaron de un mayor riesgo teórico de psicosis. Cuando se controló el efecto de las covariables, las experiencias psicóticas no se asociaron con el consumo de cannabis. El análisis mediacional indicó que los problemas en el ajuste emocional y comportamental mediaban en la relación entre consumo de cannabis y experiencias psicóticas. Parece ser que, una vez controlado el efecto de las múltiples variables de confundido, el uso de cannabis aumenta el riesgo de psicopatología comórbida y esta a su vez el riesgo de psicosis (mayor frecuencia de experiencias psicóticas). Estos resultados sugieren que la relación que se establece entre las experiencias psicóticas y el cannabis es compleja y se encuentra mediada por variables relevantes. Futuros estudios deberán examinar las interacciones Gen x Ambiente en estudios longitudinales.

Palabras clave: Riesgo de psicosis; Adolescencia; Cannabis; Consumo de drogas; Experiencias psicóticas atenuadas.

Abstract

The purpose of this study was to analyze the relationship between psychotic-like experiences and cannabis use in a representative sample of adolescents from the general population. A total of 1,588 students ($M=16.13$ years, $SD = 1.36$), 739 men (46.5%), selected by stratified random sampling by conglomerates from 98 classes in 34 schools participated in the survey. The instruments used were the Prodromal Questionnaire-Brief, the Strengths and Difficulties Questionnaire, the Modified Substance Use Questionnaire, the Penn Matrix Reasoning Test, the Family Affluence Scale-II, and the Oviedo Infrequency Scale. Results showed that a percentage of adolescents reported psychotic-like experiences and/or cannabis use. Prior to controlling for multiple confounders (gender, age, socio-economic level, alcohol use, smoking, emotional and behavioral problems, and IQ), cannabis use was associated with psychotic-like experiences. After adjustment for confounders, psychotic-like experiences were not seen to be associated with cannabis use. Mediation analyses showed that emotional and behavioral problems mediate the relationship between cannabis use and risk of psychosis. It seems that once the effect of multiple confounding variables is controlled for, the use of cannabis increases the risk of comorbid psychopathology and this in turn increases the risk of psychosis. These results suggest that the relationships established between psychotic experiences and cannabis are complex and mediated by relevant variables. Further studies should examine this relationship in follow-up studies and gene-environmental designs.

Keywords: Risk of psychosis; Adolescence; Cannabis; Drugs use; Psychotic-like experiences.

Recibido: Marzo 2018; Aceptado: Junio 2018.

Enviar correspondencia a:

Eduardo Fonseca-Pedrero. Universidad de La Rioja. Departamento de Ciencias de la Educación. C/ Luis de Ulloa, 2 (Edificio Vives), 26004, Logroño España. Tlf: (+34) 941 299 229. Fax: (+34) 941 299 333. E-mail: eduardo.fonseca@unirioja.es.

Las experiencias psicóticas atenuadas experimentadas durante la adolescencia pueden ser consideradas como un marcador de riesgo de padecer trastornos del espectro psicótico (Debbané et al., 2015; Kaymaz et al., 2012; Zammit et al., 2013) o de salud mental (p.ej., depresión) posteriormente en la edad adulta (Fisher et al., 2013). Además, estudios previos han demostrado que dichas experiencias se asocian con los mismos factores de riesgo genéticos, sociodemográficos y ambientales encontrados en pacientes con psicosis, como por ejemplo, la sintomatología afectiva, las experiencias de trauma, el uso y consumo de cannabis y alcohol o la historia familiar de trastorno mental (Dolphin, Dooley y Fitzgerald, 2015; Fonseca-Pedrero et al., 2018; Fonseca-Pedrero y Debbané, 2017; Linscott y van Os, 2013; Strauss, Raugh, Mittal, Gibb y Coles, 2018).

La presencia de tales experiencias en la adolescencia predice el desarrollo de las mismas en etapas posteriores (Wallace y Linscott, 2018), presentando una baja especificidad y capacidad pronóstica. Por ello, no se pueden considerar una condición necesaria ni suficiente para el desarrollo posterior de un trastorno psicótico (u otro trastorno mental). No obstante, estudios previos indican que la persistencia de las mismas asociadas con consumo de sustancias, sintomatología afectiva o trauma incrementa el riesgo posterior de psicosis (Bak et al., 2005; Fonseca-Pedrero, 2018; Fusar-Poli et al., 2017; Kelleher et al., 2013; Linscott y van Os, 2013). En este sentido, se hace necesario analizar su relación e interacción con otros factores y variables procedentes de múltiples niveles de análisis (p.ej., genético, cerebral, cognición, conductual), con la finalidad de mejorar las estrategias de prevención y/o comprender los posibles mecanismos etiológicos subyacentes a los trastornos del espectro psicótico.

Entre los factores de riesgo más analizados en el campo de la psicosis se encuentra el consumo de cannabis. Estudios previos parecen demostrar que el consumo de cannabis en etapas tempranas incrementa el riesgo posterior de desarrollar trastornos del espectro psicótico, con una relación dosis-respuesta entre el nivel de uso y el riesgo de psicosis (Giordano, Ohlsson, Sundquist, Sundquist y Kendler, 2015; Henquet et al., 2005; Large, Sharma, Compton, Slade y Nielssen, 2011; Marconi, Di Forti, Lewis, Murray y Vassos, 2016; Moore et al., 2007; Verdoux, Sorbara, Gindre, Swendsen y van Os, 2002). En concreto, el consumo de cannabis se ha asociado con las diferentes expresiones del fenotipo psicótico (Linscott y van Os, 2013), como son los rasgos esquizotípicos (Esterberg, Goulding, McClure-Tone y Compton, 2009; Szoke et al., 2014), las experiencias psicóticas atenuadas (Dolphin et al., 2015; Fonseca-Pedrero, Ortuño-Sierra, Paino y Muñiz, 2016; Hides et al., 2009; MacKie, Castellanos-Ryan y Conrod, 2011), los estados mentales de alto riesgo (Carney, Yung, et al., 2017; Carney, Cotter, Firth, Bradshaw y Yung, 2017; Kraan et al.,

2016; Valmaggia et al., 2014), el trastorno de la personalidad esquizotípico (Davis, Compton, Wang, Levin y Blanco, 2013) y los síntomas clínicos de psicosis (Davis et al., 2013; Stanley Zammit y Lewis, 2004).

Dentro de los modelos dimensionales, se hipotetiza que la relación entre uso de cannabis y psicosis se muestra tanto a nivel clínico como subclínico. Concretamente, el consumo de cannabis se relaciona con un inicio anterior de las primeras experiencias psicóticas (Large et al., 2011), predice las experiencias psicóticas posteriores (Jones et al., 2018) y se asocia con una mayor persistencia de las mismas (Mackie et al., 2013), modulando el riesgo de síntomas psicóticos en jóvenes, si bien tiene un efecto mucho más fuerte entre aquellos con predisposición a la psicosis o que informan de historia familiar de psicosis (Henquet et al., 2005; Stowkowy y Addington, 2013). Además, el posible efecto del consumo de sustancias en individuos de riesgo a la psicosis (p.ej., que refieren experiencias psicóticas o síntomas subclínicos) está modulado por diferentes factores como, por ejemplo, la edad de primer consumo, el patrón y la frecuencia de uso de sustancias (particularmente tabaco), la vulnerabilidad preexistente, el género, el nivel intelectual o la sintomatología emocional (Mackie et al., 2013; MacKie et al., 2011). En este sentido, las relaciones entre cannabis-psicosis, en todo el fenotipo psicótico, son complejas y bidireccionales, siendo así que muchas personas que presentan un abuso de sustancias desarrollan síntomas psicóticos o personas que presentan síntomas psicóticos desarrollan uso y abusos de sustancias (Degenhardt et al., 2018). Asimismo, no se deben olvidar las complejas interacciones que se establecen Gen x Ambiente y entre diferentes factores de riesgo ambiental (p.ej., cannabis-trauma) (Henquet, Di Forti, Morrison, Kuepper y Murray, 2008; Morgan et al., 2014; Nesvåg et al., 2016; Shakoort et al., 2015; Van Winkel, 2015).

La relación entre las experiencias psicóticas atenuadas, el riesgo de psicosis y el uso y abuso de cannabis parece ser evidente, no obstante la causalidad definitiva entre ambos aún no se ha establecido y algunos estudios siguen presentando ciertas limitaciones metodológicas. Por ejemplo, trabajos previos no han examinado la influencia conjunta de múltiples variables relevantes en la relación entre consumo de cannabis y riesgo de psicosis, como por ejemplo, la edad, el género, el nivel intelectual, el nivel socioeconómico, el consumo de tabaco o la psicopatología comórbida (p.ej., problemas emocionales y conductuales). Todavía existe un debate sobre los posibles factores que pueden estar modificando las complejas interacciones que se establecen entre el riesgo de psicosis y el consumo de cannabis. La incorporación de modelos más complejos y una adecuada metodología es relevante de cara a extraer adecuadas conclusiones y profundar de forma más realista en las múltiples interacciones que se dan entre variables (Fonseca-Pedrero, 2017). Asimismo, en España, esta rela-

ción ha sido escasamente analizada en muestras representativas de jóvenes de la población general.

Considerando que el policonsumo de drogas es un problema de salud pública tanto a nivel nacional como internacional (Bousoño et al., 2017; Hernández Serrano, Font-Mayolas y Gras Pérez, 2015), que el cannabis es la droga ilegal más consumida en España (Díaz Geada, Busto Miramontes y Caamaño Isorna, 2018; Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2016) (p.ej., en 2014 el 29,1% de los participantes había consumido cannabis *alguna vez en la vida*), que se encuentra asociada a una percepción baja del riesgo y que parece mostrar una asociación con un mayor riesgo de padecer trastorno mental grave, resulta lógico llevar a cabo un análisis más detallado sobre la asociación entre las experiencias psicótiformes y el uso de cannabis.

Dentro de este contexto de investigación, el objetivo principal de este trabajo fue explorar la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de cannabis en una muestra representativa de adolescentes españoles. Con esta finalidad, se controló el efecto del género, la edad, el nivel socio-económico, los problemas emocionales y conductuales, el consumo de tabaco y alcohol y el cociente intelectual. Asimismo, se examinó el posible factor mediador de la psicopatología comórbida en la relación entre consumo de cannabis y riesgo de psicosis. Se esperaba encontrar, de acuerdo a la literatura previa, una relación entre las experiencias psicóticas subclínicas y el consumo de cannabis.

Método

Participantes

Se realizó un muestreo aleatorio estratificado, por conglomerados, a nivel de aula de centro escolar, en una población aproximada de quince mil estudiantes seleccionados de la Comunidad Autónoma de La Rioja. Los alumnos pertenecían a diferentes centros escolares (públicos y privado-concertados) y Ciclos de Formación Profesional (básica, media y superior). Los estratos se crearon en función del centro escolar (público/privado) y la etapa escolar (ESO, Bachiller y Formación Profesional), en donde la probabilidad de extracción del aula del centro escolar venía dada en función del número de alumnos.

La muestra inicial consistió en 1,881 estudiantes, eliminando aquellos participantes que presentaron una alta puntuación en la Escala de Infrecuencia Respuesta de Oviedo (más de 3 puntos) ($n = 104$), una edad mayor de 19 ($n = 170$) o no completaron la prueba ($n = 76$).

Un total de 1,588 estudiantes, 739 hombres (46,5%) y 849 (53,5%) mujeres, pertenecientes a 34 escuelas y 98 aulas participaron en el estudio. La edad promedio fue de 16,13 años ($DT = 1,36$), que van desde los 14 a los 19 años (14 años, $n = 213$; 15 años, $n = 337$; 16 años, $n = 400$; 17 años, $n = 382$, 18 años, $n = 180$; 19 años, $n = 76$).

La distribución de la nacionalidad de los participantes fue la siguiente: 89,9% españoles, 3,7% latinoamericanos (Bolivia, Argentina, Colombia y Ecuador), 0,7% portugueses, 2,4% rumanos, 1% marroquíes, 0,7% paquistaníes y 2% otras nacionalidades.

Instrumentos

Cuestionario de Pródromos de Psicosis-Breve (*Prodromal Questionnaire-Brief; PQ-B*) (Loewy, Pearson, Vinogradov, Barden y Cannon, 2011). El PQ-B es un autoinforme compuesto por 21 ítems que valoran síntomas prodrómicos de psicosis de tipo positivo. Los ítems se encuentran formulados en formato dicotómico verdadero/falso. Si el participante responde afirmativamente al ítem, tiene que indicar el grado de preocupación o malestar que le provoca en una escala tipo *Likert* de cinco opciones (de 1 = totalmente en desacuerdo a 5 = totalmente de acuerdo). En población general este instrumento también se puede utilizar como herramienta de cribado del riesgo de psicosis (Savill, D'Ambrosio, Cannon y Loewy, 2017) o medida para la valoración de las experiencias psicóticas atenuadas. El PQ-B ha mostrado su utilidad para la evaluación de los síntomas psicóticos atenuados en jóvenes (Kline y Schiffman, 2014).

El PQ-B presenta propiedades psicométricas adecuadas en términos de fiabilidad (Consistencia interna = 0,93) así como una estructura esencialmente unidimensional en muestras de adolescentes españoles (Fonseca-Pedrero, Gooding, Ortuño-Sierra y Paino, 2016).

Cuestionario de Consumo de Sustancias Modificado. El cuestionario de consumo de sustancias utilizado en la presente investigación es una modificación abreviada del *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST v3.0) (WHO ASSIST Working Group, 2002). La ASSIST es una entrevista que se emplea como herramienta de cribado en la detección de consumidores de drogas desarrollada por la Organización Mundial de la Salud. La ASSIST consta de diferentes ítems que evalúan, entre otros aspectos, la frecuencia de consumo de diferentes sustancias (alcohol, tabaco, cannabis, cocaína, etc.) en los tres meses anteriores a la realización del cuestionario. La ASSIST se encuentra traducida y validada al español (Soto-Brandt et al., 2014).

En este estudio se utilizaron dos ítems de la ASSIST en formato autoinforme. El ítem 1 preguntaba: "A lo largo de tu vida, ¿cuál de las siguientes sustancias has consumido alguna vez?" Los participantes tienen que responder en un formato de respuesta dicotómico Sí/No para las siguientes sustancias: a) Tabaco (cigarrillos, cigarros habanos, tabaco de mascar, pipa, etc.); b) Bebidas alcohólicas (cerveza, vino, licores, destilados, etc.); c) Cannabis (marihuana, costo, hierba, hachís, etc.); y d) Otras (p.ej., cocaína, anfetaminas, inhalantes, alucinógenos, opiáceos, etc.). Por su parte, el ítem 2 preguntaba, en el caso de contestar afirmativamente a algunas de las sustancias del ítem 1, sobre la frecuencia de consumo en los últimos tres meses.

Cuestionario de Capacidades y Dificultades-Autoinforme (*Strengths and Difficulties Questionnaire self-report version, SDQ*) (Goodman, 1997). El SDQ es un instrumento de medida utilizado para la detección de dificultades conductuales y emocionales y que ha sido utilizado también como herramienta de cribado y análisis epidemiológico del estado de salud mental en población infanto-juvenil (Ortuño-Sierra, Fonseca-Pedrero, Paino, Sastre i Riba y Muñiz, 2015; Ortuño-Sierra, Fonseca-Pedrero, Inchausti y Sastre i Riba, 2016). El SDQ se compone de 25 ítems, en formato de respuesta *Likert* con tres opciones (0= No, nunca, 1= A veces, 2= Sí, siempre). Los ítems se agrupan en cinco dimensiones (con cinco ítems cada una): Problemas Emocionales, Problemas de Conducta, Dificultades de Hiperactividad, Problemas con Compañeros y Conducta Prosocial. Las primeras cuatro subescalas forman una puntuación Total de Dificultades. A mayor puntuación, mayor nivel de dificultades emocionales y comportamentales, excepto para la subescala de Conducta Prosocial, donde a una menor puntuación le corresponde un peor ajuste.

Las propiedades psicométricas del SDQ han sido analizadas en estudios previos nacionales (Ortuño-Sierra, Fonseca-Pedrero, Aritio-Solana, et al., 2015; Ortuño-Sierra, Fonseca-Pedrero, Paino, Sastre i Riba y Muñiz, 2015).

Penn Matrix Reasoning Test (PMRT) (Gur et al., 2012; Moore, Reise, Gur, Hakonarson y Gur, 2015). La PMRT es una tarea de la versión Batería Neurocognitiva Informatizada-Infantil desarrollada para medir el razonamiento no verbal (como se usa en la Prueba de Matrices Progresivas de Raven), dentro del dominio de cognición. Esta tarea compuesta por 20 elementos se puede considerar como una estimación del CI. La batería incluye distintos indicadores neuroconductuales con diferentes tareas adaptadas para garantizar propiedades psicométricas y su vinculación con sistemas cerebrales para niños.

The Family Affluence Scale-II (FAS-II) (Boyce, Torsheim, Currie, y Zambon, 2006). El estado socioeconómico se estimó utilizando una medida de riqueza familiar de 4 ítems apropiada para niños con rangos de puntaje de 0 a 9. Estudios internacionales previos han demostrado sus adecuadas propiedades psicométricas (Boyce et al., 2006).

Escala Oviedo de Infrecuencia de Respuesta (INF-OV) (Fonseca-Pedrero, Paino-Piñeiro, Lemos-Giráldez, Villazón-García y Muñiz, 2009). La INF-OV se desarrolló para detectar a aquellos participantes que responden de forma azarosa, pseudoazarosa o deshonestamente a los instrumentos de medida administrados. La INF-OV es un instrumento de medida tipo autoinforme compuesto por 12 ítems en formato tipo *Likert* de cinco categorías en función del grado de adherencia (1= Completamente en desacuerdo; 2= En desacuerdo; 3= Ni en desacuerdo ni de acuerdo; 4= De acuerdo y 5= Completamente de acuerdo). Una vez dicotomizados los ítems, los alumnos que puntuaban más de dos ítems de la INF-OV de forma incorrecta son eliminados del estudio.

Procedimiento

La investigación fue aprobada por la Dirección General de Educación del Gobierno de La Rioja y el Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR). El contacto con los centros escolares se realizó por teléfono, email o por correo postal. El primer contacto con el centro escolar se efectuaba con el director, el Jefe de Estudios, o con el Departamento de Orientación.

Con la finalidad de estandarizar el proceso de administración, a todos los investigadores se les entregó un protocolo y unas normas que debían llevar a cabo antes, durante y después de la administración de los instrumentos de medida. La administración de los cuestionarios se realizó por ordenador y de forma colectiva en grupos de entre 10 y 30 participantes.

Se informó en todo momento de la confidencialidad de las respuestas, así como del carácter voluntario de la participación y no se dio gratificación alguna por la colaboración en el estudio. Siempre que fue necesario, se solicitó un consentimiento que autorizase la participación del adolescente en la investigación. Este estudio se enmarca dentro de un proyecto más amplio sobre la detección temprana de problemas de salud mental.

Análisis de datos

Con la finalidad de investigar los objetivos propuestos, se llevaron a cabo los siguientes análisis de datos. En primer lugar, se analizó el porcentaje de participantes que presentaban experiencias psicóticas atenuadas y consumo de sustancias.

En segundo lugar, para examinar la relación entre experiencias psicóticas atenuadas y consumo de cannabis se llevaron a cabo varios análisis.

A) Examinar la relación entre las puntuaciones totales del PQ-B de frecuencia y malestar y consumo de cannabis sin el papel de posibles covariables mediante un Análisis Multivariado de la Varianza (MANOVA).

B) Analizar la relación entre riesgo o no riesgo teórico de psicosis y cannabis. Con este fin se construyeron dos grupos de participantes en función de la puntuación total de frecuencia del PQ-B (valores superiores a 8 puntos). Para analizar si existían diferencias estadísticamente significativas se realizó una prueba χ^2 .

C) Dado que el género, la edad, el nivel socio-económico, el consumo de tabaco y alcohol, el CI o los problemas emocionales-comportamentales pueden afectar a la expresión de la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de cannabis, se consideraron como covariables y se realizó Análisis Multivariado de la Covarianza (MANCOVA). El estadístico eta cuadrado parcial (η^2 parcial) se utilizó para el cálculo del tamaño del efecto.

En tercer lugar, con el objetivo de examinar el posible papel mediador de las dificultades en el ajuste emocional y comportamental en la relación entre consumo de canna-

bis y riesgo de psicosis, se realizó un análisis de mediación utilizando la macro PROCESS (Hayes, 2013). El género, la edad, el nivel socio-económico, el consumo de tabaco y alcohol y el CI, fueron incluidos en el análisis como covariables. Para estimar la significatividad del efecto indirecto, se utilizó un *bootstrapping* (1000 remuestras) con un intervalo de confianza del 95%. El efecto es significativo si el intervalo de confianza asociado no contiene el cero. Asimismo, también se realizó el test de *Sobel* para comprobar la significatividad del posible efecto indirecto.

Los análisis de datos se llevaron a cabo con el programa estadístico SPSS v22 (IBM Corp Released, 2013) y la macro PROCESS (Hayes, 2013).

Resultados

Estadísticos descriptivos: prevalencia

La prevalencia vital de consumo de sustancias (haber consumido alguna vez en su vida) fue del 40,4% ($n = 641$) para el tabaco y del 23,7% ($n = 377$) para el cannabis. Un 15,1% ($n = 239$) de la muestra refirió un consumo de cannabis de una o dos veces en su vida. El 2,9% ($n = 46$) de los participantes presentaron una frecuencia de consumo de cannabis mensual, un 1,8% ($n = 29$) manifestó un patrón de consumo semanal, y un 1,8% ($n = 29$) un consumo a diario. El 65,9% ($n = 1047$) indicó no haber consumido nunca cannabis. El 12,5% ($n = 198$) de la muestra no contestó a la pregunta de consumo de cannabis en los últimos 3 meses.

Los resultados mostraron que el 27,3% ($n = 434$) de los adolescentes obtuvo puntuaciones de 8 o más en el cuestionario de pródromos de psicosis, indicador de riesgo. Con-

cretamente, el 8,6% ($n = 136$) de la muestra no refirió ninguna experiencia psicótica atenuada (puntuación 0 en el PQ-B), mientras que al 13,9% ($n = 220$) de la muestra este tipo de experiencias no le generó ningún tipo de malestar.

Relación entre experiencias psicóticas atenuadas y consumo de cannabis

Considerando exclusivamente la relación entre las puntuaciones del PQ-B dimensionalmente (frecuencia y malestar) y consumo de cannabis, el MANOVA reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los consumidores de cannabis y la puntuación total en experiencias psicóticas atenuadas ($\lambda = 0,994$; $F_{(2,1585)} = 5,049$, $p = 0,007$). En los consumidores de cannabis, comparados con los no consumidores, se incrementó la frecuencia y el malestar asociados a las experiencias psicóticas. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Se encontraron hallazgos similares cuando se compararon los grupos de riesgo de psicosis (riesgo vs no riesgo) en el consumo de cannabis ($\chi^2_{(1)} = 8,450$, $p = 0,004$). Los resultados se presentan en la Tabla 2.

A continuación se realizó un MANCOVA considerando como variables dependientes las puntuaciones del PQ-B, como factor fijo el consumo de cannabis (prevalencia vital) y se controlaron las covariables género, edad, CI, nivel socio-económico, consumo de alcohol y tabaco, problemas emocionales y comportamentales. Tomando todas las variables en conjunto, los resultados indicaron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\lambda = 0,999$, $F_{(1,1580)} = 0,523$, $p = 0,593$). No obstante en los ANOVAs univariados se encontraron diferencias estadística-

Tabla 1. Comparaciones de medias entre consumidores o no de cannabis y experiencias psicóticas atenuadas (frecuencia y malestar).

	No consumidores		Consumidores		F	p	n ² parcial
	M	DT	M	DT			
PQ-B Malestar	10,64	11,12	12,59	12,45	8,341	0,004	0,005
PQ-B frecuencia	5,83	4,37	6,64	4,41	9,883	0,002	0,006

Tabla 2. Relación entre riesgo de psicosis y prevalencia de cannabis.

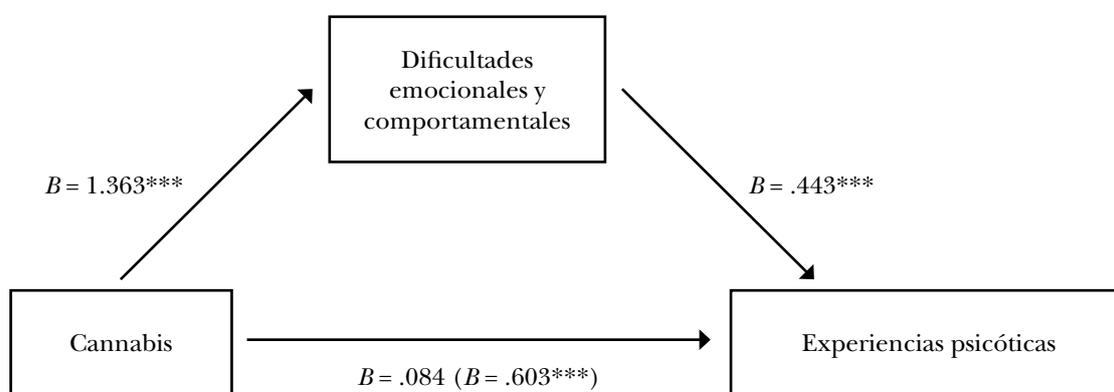
		Riesgo psicosis			
		No	Sí	Total	
Prevalencia cannabis	No	n	902	309	1211
		% prevalencia cannabis	74,50%	25,50%	100,00%
		% riesgo psicosis	78,20%	71,20%	76,30%
	Sí	n	252	125	377
		% prevalencia cannabis	66,80%	33,20%	100,00%
		% riesgo psicosis	21,80%	28,80%	23,70%
Total	N	1154	434	1588	
	% prevalencia cannabis	72,70%	27,30%	100,00%	
	% riesgo psicosis	100,00%	100,00%	100,00%	

mente significativas en la puntuación Total de Dificultades del SDQ ($\lambda = 0,695$, $F_{(2,1580)} = 347,71$; $p < 0,001$, η^2 parcial = $0,306$). Debido a estos resultados, y considerando trabajos previos, se indagó el posible papel mediador de los problemas emocionales y comportamentales entre cannabis y experiencias psicóticas atenuadas.

Experiencias psicóticas y cannabis: papel mediador de las dificultades emocionales y comportamentales

El análisis de mediación reveló que el efecto total del consumo de cannabis sobre las experiencias psicóticas era positivo y estadísticamente significativo ($B = 0,687$; $p < 0,05$; 95% IC: $0,06 - 1,32$). Sin embargo, el efecto directo no

resultó estadísticamente significativo ($B = 0,084$; $p = 0,76$; 95% IC: $-0,45 - 0,62$). El efecto indirecto también fue positivo y significativo ($B = 0,603$; 95% IC: $0,25 - 0,94$), indicando que las puntuaciones en el SDQ medían totalmente la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis. Asimismo, el test de *Sobel* también reveló la significatividad del efecto indirecto ($z = 3,56$; $p < 0,001$). Estos resultados ponen de manifiesto que las dificultades en el ajuste emocional y comportamental median totalmente la relación entre consumo de cannabis y riesgo de psicosis. En el análisis de mediación se controlaron las variables género, edad, nivel socioeconómico, consumo de tabaco y alcohol y CI.



Nota. *** $p < .001$

Figura 1. Efectos directos e indirectos del consumo de cannabis y dificultades emocionales y comportamentales en experiencias psicóticas. El efecto indirecto de consumo de cannabis en riesgo de psicosis a través de las dificultades emocionales y comportamentales viene entre paréntesis. Coeficientes no estandarizados.

Discusión

El objetivo principal fue analizar la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de cannabis en una muestra representativa de adolescentes españoles. Los resultados derivados de este estudio han demostrado que: a) los jóvenes consumidores de cannabis informaban de mayores niveles de experiencias psicóticas atenuadas, tanto en frecuencia como en malestar asociado, frente a los no consumidores; b) cuando se consideró el efecto de múltiples covariables la asociación entre el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas desapareció; y c) los problemas de ajuste emocional y comportamental medían en la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis, una vez controlado el efecto de múltiples variables de confundido.

Trabajos previos parecen demostrar, por un lado, que el consumo de cannabis incrementa el riesgo posterior de desarrollar trastornos del espectro psicótico, con una relación dosis-respuesta (Davis, Compton, Wang, Levin y Blanco, 2013; Degenhardt et al., 2018; Henquet et al., 2008;

Kuepper et al., 2011), y por otro, que la asociación entre cannabis y psicosis se encuentra en todo el continuo del fenotipo psicótico (experiencias psicóticas atenuadas, rasgos esquizotípicos, síntomas psicóticos subclínicos, síntomas psicóticos) (Dolphin et al., 2015; Esterberg et al., 2009; Fonseca-Pedrero et al., 2016; Hides et al., 2009; Linscott y van Os, 2013; MacKie et al., 2011); no obstante, todavía existe un debate sobre los posibles factores moderadores, mediadores o de confundido, así como las relaciones causa-efecto que pueden estar modificando las complejas interacciones que se establecen entre lo genético y el entorno y entre el fenotipo psicótico y el consumo de sustancias, concretamente cannabis.

En este trabajo, se encontró que, una vez controlado el efecto del múltiples covariables relevantes, el uso de cannabis no se relacionaba con la frecuencia y el malestar asociado a experiencias psicóticas informadas por los adolescentes. Trabajos previos que han analizado el fenotipo psicótico a nivel subclínico o poblacional, en adolescentes y adultos jóvenes, han llegado a resultados simila-

res (Dolphin et al., 2015; Fusar-Poli et al., 2017; MacKie et al., 2011), no obstante otros sí hayan asociación (Hides et al., 2009; Jones et al., 2018). Por ejemplo, Dolphin et al. (2015), en una muestra representativa de adolescentes, encontraron que todas las relaciones alcanzaron significación estadística en el análisis univariado entre abuso de sustancias y experiencias psicóticas, si bien la única relación significativa en el análisis multivariado fue entre las alucinaciones auditivas y el consumo de cannabis en los últimos 30 días, lo que indica el papel modulador de las otras variables predictoras. En un reciente meta-análisis realizado por Fusar-Poli et al. (2017) no se encontró relación entre el consumo de cannabis y el ultra alto riesgo de psicosis.

El análisis mediacional indicó que la psicopatología comórbida informada mediaba en la relación entre consumo de cannabis y la frecuencia de las experiencias psicóticas, una vez ajustado por múltiples variables de confundido. Concretamente, el uso de cannabis aumentaba el riesgo de psicopatología comórbida y esta, a su vez, la frecuencia de experiencias psicóticas. Estudios previos realizados en jóvenes de la población general llegan a conclusiones similares (Bourque, Afzali, O'Leary-Barrett y Conrod, 2017). Por ejemplo, Bourque et al., (2017), en un estudio longitudinal con adolescentes, encontraron que los síntomas de depresión mediaron parcialmente el vínculo longitudinal entre el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas. Similares resultados se encuentran en adultos, donde se observa el papel mediador de la ansiedad entre el consumo de cannabis y experiencias psicóticas (Reeves et al., 2014). Estudios más complejos, interacción Gen x Ambiente, encuentran que la asociación entre los síntomas del trastorno de consumo de sustancias y experiencias psicóticas atenuadas se explica por factores genéticos y ambientales compartidos y por los efectos directos entre el consumo de sustancias y el riesgo de experiencias pseudo-psicóticas (Nesvåg et al., 2016). No obstante, parece ser que el consumo de cannabis explica el 2-5% de la varianza en las experiencias psicóticas atenuadas de tipo positivo, cognitivo y negativo (Shakoor et al., 2015). En conjunto, estos resultados, destacan la importancia del estudio de variables ambientales y psicológicas como la psicopatología comórbida, el apego, el consumo de tabaco o las experiencias de trauma y victimización, en etapas de desarrollo de especial riesgo de padecer trastorno mental y antes de la transición a un cuadro clínico y la necesidad de tratamiento.

Las experiencias psicóticas atenuadas, como marcador de riesgo a los trastornos del espectro psicótico, se deben utilizar en combinación con otros marcadores de riesgo (proximales o distales) y variables, por ejemplo, el consumo o abuso de sustancias, las experiencias de trauma, la historia familiar de trastorno o complicaciones obstétricas (Linscott y van Os, 2013; Van Os y Linscott, 2012). La finalidad es examinar posibles mecanismos etiológicos subyacentes, así como mejorar las estrategias y programas de de-

tección precoz y prevención temprana. Congruentemente, las hipótesis etiológicas más actuales en este campo, como el modelo de propensión-persistencia-discapacidad (Cougnard et al., 2007; Linscott y van Os, 2013) o los modelos del neurodesarrollo (Fonseca-Pedrero, 2018; Fusar-Poli et al., 2017; Millan et al., 2016), consideran que a lo largo del curso del desarrollo ocurren determinados impactos ambientales (de riesgo ambiental o adversos), tanto en momentos pre/perinatales (primera «ola de impactos») como en la adolescencia (segunda «ola de impactos»), que en combinación con factores genéticos y/o personales, pueden conducir a que tales experiencias psicóticas (como expresión fenotípica de la vulnerabilidad existente) se vuelvan anormalmente persistentes, desencadenando en un primer episodio psicótico, discapacidad y necesidad de tratamiento.

De este trabajo se pueden dibujar tentativamente algunas implicaciones clínicas y de prevención relevantes. Con respecto a la prevención, el papel mediador de los problemas emocionales y comportamentales en jóvenes que presentan experiencias psicóticas atenuadas y consumo de cannabis, apunta la necesidad de que los programas de intervención temprana en psicosis no solo se dirijan a prevenir el consumo de cannabis, sino también, y de manera especial, a prevenir e intervenir sobre las dificultades emocionales y comportamentales. En este sentido, parece sensato desarrollar programas de promoción del bienestar emocional dirigidos a fomentar la competencia socioemocional en contextos escolares, por ejemplo dotando de herramientas a los jóvenes para que manejen mejor sus emociones, construyan una imagen adecuada de sí mismos con motivaciones y valores personales positivos, y alentando la puesta en marcha de estrategias adaptativas de afrontamiento de sus problemas. El desarrollo positivo del adolescente y el fortalecimiento del alumnado (Oliva, 2015) que acuden a los centros escolares es una línea crucial a desarrollar e implementar. La promoción del bienestar emocional (p. ej., desarrollo de competencias socio-emocionales) y la prevención de los problemas de salud mental fue, es y será la respuesta más cabal.

El presente trabajo no está exento de limitaciones, algunas de las cuales se comentan a continuación. Primero, los indicadores de salud mental fueron evaluados mediante instrumentos tipo autoinforme, con las correspondientes limitaciones de este tipo de herramientas. Segundo, la muestra pertenece a una comunidad autónoma española, aspecto que, aunque se haya realizado un muestreo aleatorio estratificado por conglomerados, limita parcialmente la generalización de los resultados a todo el territorio español. Tercero, se trata de un estudio transversal, por lo que no se pueden establecer relaciones de causa efecto. Cuarto, hubiese sido interesante recoger datos sobre otros niveles de análisis (p.ej., genético, cerebral, fisiológico, etc.), aspectos que podrían estar modulando los resultados encontrados. Finalmente, en este trabajo únicamente

se analizó el rol de las experiencias psicóticas atenuadas de tipo positivo (p.ej., la ideación delirante o las experiencias alucinatorias), por lo que futuros estudios deberían analizar la relación entre las dimensiones negativa (p.ej., afecto aplanado o déficit para experimentar placer) o desorganizada del fenotipo psicótico (Fonseca-Pedrero et al., 2018).

A pesar de las limitaciones, el presente trabajo arroja nuevos resultados en el estudio de la relación entre el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas atenuadas a nivel poblacional. Futuros estudios deberían seguir analizando las complejas interacciones que se establecen entre el consumo de sustancias, como el cannabis, y el riesgo de psicosis en estudios longitudinales, considerando las complejas interacciones Gen x Ambiente y en el contexto real de las personas (validez ecológica). De este modo, se podrán conocer los mecanismos etiológicos subyacentes que permitan diseñar programas de promoción de la salud mental así como nuevas dianas terapéuticas.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICINN) (referencia PSI2014-56114-P), por el Instituto Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), por la Convocatoria 2015 de “Ayudas Fundación BBVA a Investigadores y Creadores Culturales” y por las “Ayudas Fundación BBVA a Equipos de Investigación Científica 2017”.

Referencias

- Bak, M., Krabbendam, L., Janssen, I., de Graaf, R., Vollebergh, W. y van Os, J. (2005). Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*, 360–366. doi:10.1111/j.1600447.2005.00646.x.
- Bourque, J., Afzali, M. H., O’Leary-Barrett, M. y Conrod, P. (2017). Cannabis use and psychotic-like experiences trajectories during early adolescence: the coevolution and potential mediators. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *58*, 1360–1369. doi:10.1111/jcpp.12765.
- Bousoño, M., Al-Halabi, S., Burón, P., Garrido, M., Díaz-Mesa, E. M., Galván, G., ... Bobes, J. (2017). Uso y abuso de sustancias psicotrópicas e internet, psicopatología e ideación suicida en adolescentes. *Adicciones*, *29*, 97–104. doi:10.20882/adicciones.811.
- Boyce, W., Torsheim, T., Currie, C. y Zambon, A. (2006). The Family Affluence Scale as a measure of national wealth: Validation of an adolescent self-report measure. *Social Indicators Research*, *78*, 473–487. doi:10.1007/s11205-005-1607-6.
- Carney, R., Cotter, J., Firth, J., Bradshaw, T. y Yung, A. R. (2017). Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra high risk for psychosis: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *136*, 5–15. doi:10.1111/acps.12699.
- Carney, R., Yung, A. R., Amminger, G. P., Bradshaw, T., Glozier, N., Hermens, D. F., ... Purcell, R. (2017). Substance use in youth at risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *181*, 23–29. doi:10.1016/j.schres.2016.08.026.
- Cougnard, A., Marcelis, M., Myin-Germeys, I., De Graaf, R., Vollebergh, W., Krabbendam, L., ... Van Os, J. (2007). Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological Medicine*, *37*, 513–527. doi:10.1017/S0033291706009731.
- Davis, G. P., Compton, M. T., Wang, S., Levin, F. R. y Blanco, C. (2013). Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophrenia Research*, *151*, 197–202. doi:10.1016/j.schres.2013.10.018.
- Davis, G. P., Compton, M. T., Wang, S., Levin, F. R. y Blanco, C. (2013). Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophrenia Research*, *151*, 197–202. doi:10.1016/j.schres.2013.10.018.
- Debbané, M., Eliez, S., Badoud, D., Conus, P., Flückiger, R. y Schultze-Lutter, F. (2015). Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophrenia Bulletin*, *41*, S396-407. doi:10.1093/schbul/sbu176.
- Degenhardt, L., Saha, S., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., ... McGrath, J. J. (2018). The associations between psychotic experiences, and substance use and substance use disorders: Findings from the World Health Organisation World Mental Health Surveys. *Addiction*, *113*, 924-934. doi:10.1111/add.14145.
- Díaz Geadá, A., Busto Miramontes, A. y Caamaño Isorna, F. (2018). Consumo de alcohol, tabaco y cannabis en adolescentes de una población multicultural (Burela, Lugo). *Adicciones*, *30*, 264-270. doi:10.20882/adicciones.915.
- Dolphin, L., Dooley, B. y Fitzgerald, A. (2015). Prevalence and correlates of psychotic like experiences in a nationally representative community sample of adolescents in Ireland. *Schizophrenia Research*, *169*, 217–241. doi:10.1016/j.schres.2015.09.005.
- Esterberg, M. L., Goulding, S. M., McClure-Tone, E. B. y Compton, M. T. (2009). Schizotypy and nicotine, alcohol, and cannabis use in a non-psychiatric sample. *Addictive Behaviors*, *34*, 374–379. doi:10.1016/j.addbeh.2008.11.007.

- Fisher, H. L., Caspi, A., Poulton, R., Meier, M. H., Houts, R., Harrington, H., ... Moffitt, T. E. (2013). Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study. *Psychological Medicine*, *43*, 2077–2086. doi:10.1017/S0033291712003091.
- Fonseca-Pedrero, E. (2018). *Evaluación de los trastornos del espectro psicótico*. Madrid: Pirámide.
- Fonseca-Pedrero, E., Debbané, M., Ortuño-Sierra, J., Chan, R. C. K., Cicero, D. C., Zhang, L. C., ... Jablensky, A. (2018). The structure of schizotypal personality traits: a cross-national study. *Psychological Medicine*, *48*, 451–62. doi:10.1017/S0033291717001829.
- Fonseca-Pedrero, E., Gooding, D. C., Ortuño-Sierra, J. y Paino, M. (2016). Assessing self-reported clinical high risk symptoms in community-derived adolescents: A psychometric evaluation of the Prodromal Questionnaire-Brief. *Comprehensive Psychiatry*, *66*, 201–208. doi:10.1016/j.comppsy.2016.01.013.
- Fonseca-Pedrero, E., Ortuño-Sierra, J., Chocarro, E., Inchausti, F., Debbané, M. y Bobes, J. (2017). Psychosis risk screening: Validation of the youth psychosis at-risk questionnaire – brief in a community-derived sample of adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *26*, e1543. doi:10.1002/mpr.1543.
- Fonseca-Pedrero, E., Ortuño-Sierra, J., Paino, M. y Muñoz, J. (2016). Psychotic-like experiences and substance use in college students. *Adicciones*, *28*, 144–153. doi:10.20882/adicciones.781.
- Fonseca-Pedrero, E. (2017). Methodological rigour in the study of addictions. *Adicciones*, *29*, 147–149. doi:10.20882/adicciones.994.
- Fonseca-Pedrero, E. y Debbané, M. (2017). Schizotypal traits and psychotic-like experiences during adolescence: An update. *Psicothema*, *29*, 5–17. doi:10.7334/psicothema2016.209.
- Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., ... McGuire, P. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry*, *40*, 60–75. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.09.003.
- Giordano, G. N., Ohlsson, H., Sundquist, K., Sundquist, J. y Kendler, K. S. (2015). The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: A Swedish national co-relative control study. *Psychological Medicine*, *45*, 407–414. doi:10.1017/S0033291714001524.
- Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *38*, 581–586. doi:10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x.
- Gur, R. C., Richard, J., Calkins, M. E., Chiavacci, R., Hansen, J. A., Bilker, W. B., ... Gur, R. E. (2012). Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8–21. *Neuropsychology*, *26*, 251–265. doi:10.1037/a0026712.
- Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation and conditional process analysis. A regression-based approach*. New York: The Guilford Press.
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R. y Murray, R. M. (2008). Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *34*, 1111–1121. doi:10.1093/schbul/sbn108.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U. y van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*, *330*, 11–14. doi:10.1136/bmj.38267.664086.63.
- Hernández Serrano, O., Font-Mayolas, S. y Gras Pérez, M. E. (2015). Policonsumo de drogas y su relación con el contexto familiar y social en jóvenes universitarios. Polydrug use and its relationship with the familiar and social context amongst young college students. *Adicciones*, *27*, 205–213. doi:10.20882/adicciones.27.3.
- Hides, L., Lubman, D. I., Buckby, J., Yuen, H. P., Cosgrave, E., Baker, K. y Yung, A. R. (2009). The association between early cannabis use and psychotic-like experiences in a community adolescent sample. *Schizophrenia Research*, *112*, 130–135. doi:10.1016/j.schres.2009.04.001.
- IBM Corp Released. (2013). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
- Jones, H. J., Gage, S., Heron, J., Hickman, M., Lewis, G., Munafò, M. y Zammit, S. (2018). Association of Combined Patterns of Tobacco and Cannabis Use in Adolescence With Psychotic Experiences. *JAMA Psychiatry*, *75*, 240–246. doi:10.1016/j.schres.2009.04.001.
- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H. U., Werbeloff, N., Weiser, M., ... van Os, J. (2012). Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychological Medicine*, *42*, 2239–2253. doi:10.1017/S0033291711002911.
- Kelleher, I., Keeley, H., Corcoran, P., Ramsay, H., Waserman, C., Carli, V., ... Cannon, M. (2013). Childhood Trauma and Psychosis in a Prospective Cohort Study: Cause, Effect, and Directionality. *American Journal of Psychiatry*, *170*, 734–741. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12091169.
- Kline, E. y Schiffman, J. (2014). Psychosis risk screening: A systematic review. *Schizophrenia Research*, *158*, 11–18. doi:10.1016/j.schres.2014.06.036.
- Kraan, T., Velthorst, E., Koenders, L., Zwaart, K., Ising, H. K., van den Berg, D., ... van der Gaag, M. (2016). Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *46*, 673–681. doi:10.1017/S0033291715002329.

- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H. U., Höfler, M. y Henquet, C. (2011). Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *British Medical Journal*, *342*:d738. doi:10.1136/bmj.d738.
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T. y Nielsen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, *68*, 555–561. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.5.
- Linscott, R. J. y van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, *43*, 1133–1149. doi:10.1017/S0033291712001626.
- Loewy, R. L., Pearson, R., Vinogradov, S., Bearden, C. E. y Cannon, T. D. (2011). Psychosis risk screening with the Prodromal Questionnaire–brief version (PQ-B). *Schizophrenia Research*, *129*, 42–46. doi:10.1016/j.schres.2011.03.029.
- MacKie, C. J., Castellanos-Ryan, N. y Conrod, P. J. (2011). Developmental trajectories of psychotic-like experiences across adolescence: Impact of victimization and substance use. *Psychological Medicine*, *41*, 47–58. doi:10.1017/S0033291710000449.
- Mackie, C. J., O’Leary-Barrett, M., Al-Khudhairy, N., Castellanos-Ryan, N., Struve, M., Topper, L. y Conrod, P. (2013). Adolescent bullying, cannabis use and emerging psychotic experiences: a longitudinal general population study. *Psychological Medicine*, *43*, 1033–1044. doi:10.1017/S003329171200205X.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. y Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *42*, 1262–1269. doi:10.1093/schbul/sbw003.
- Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., ... Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, *15*, 485–515. doi.org/10.1038/nrd.2016.28.
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2016). Encuesta Estatal Sobre Uso De Drogas En Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2014/2015, España, 29.
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M. y Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, *370*, 319–328. doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3.
- Moore, T. M., Reise, S. P., Gur, R. E., Hakonarson, H. y Gur, R. C. (2015). Psychometric properties of the penn computerized neurocognitive battery. *Neuropsychology*, *29*, 235–246. doi:10.1037/neu0000093.
- Morgan, C., Reininghaus, U., Reichenberg, A., Frissa, S., Hotopf, M. y Hatch, S. L. (2014). Adversity, cannabis use and psychotic experiences: Evidence of cumulative and synergistic effects. *British Journal of Psychiatry*, *204*, 346–353. doi:10.1192/bjp.bp.113.134452.
- Nesvåg, R., Reichborn-Kjennerud, T., Gillespie, N. A., Knudsen, G. P., Bramness, J. G., Kendler, K. S. y Ystrom, E. (2016). Genetic and Environmental Contributions to the Association Between Cannabis Use and Psychotic-Like Experiences in Young Adult Twins. *Schizophrenia Bulletin*, *43*, 644–653. doi:10.1093/schbul/sbw101.
- Oliva, A. (2015). *Desarrollo Positivo Adolescente*. Madrid: Síntesis.
- Ortuño-Sierra, J., Chocarro, E., Fonseca-Pedrero, E., Sastre i Riba, S. y Muñoz, J. (2015). The assessment of emotional and behavioural problems: Internal structure of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *15*, 265–273. doi:10.1016/j.ijchp.2015.05.005.
- Ortuño-Sierra, J., Fonseca-Pedrero, E., Aritio-Solana, R., Velasco, A. M., de Luis, E. C., Schumann, G., ... Lawrence, C. (2015). New evidence of factor structure and measurement invariance of the SDQ across five European nations. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *24*, 1523–1534. doi:10.1007/s00787-015-0729-x.
- Ortuño-Sierra, J., Fonseca-Pedrero, E., Inchausti, F. y Sastre i Riba, S. (2016). Evaluación de dificultades emocionales y comportamentales en población infanto-juvenil: El cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ). *Papeles del Psicólogo*, *37*, 14–26.
- Ortuño-Sierra, J., Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Sastre i Riba, S., y Muñoz, J. (2015). Psychometric Properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire Self-reported Version in Spanish Adolescents. *Journal of Adolescence*, *38*, 49–56. doi:10.1016/j.ijchp.2015.05.005.
- Ortuño-Sierra, J., Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Sastre i Riba, S. y Muñoz, J. (2015). Screening mental health problems during adolescence: Psychometric properties of the Spanish version of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *Journal of Adolescence*, *38*, 49–56. doi:10.1016/j.adolescence.2014.11.001.
- Reeves, L. E., Anglin, D. M., Heimberg, R. G., Gibson, L. E., Fineberg, A. M., Maxwell, S. D., ... Ellman, L. M. (2014). Anxiety mediates the association between cannabis use and attenuated positive psychotic symptoms. *Psychiatry Research*, *218*, 180–186. doi:10.1016/j.psychres.2014.03.040.
- Savill, M., D’Ambrosio, J., Cannon, T. D. y Loewy, R. L. (2017). Psychosis risk screening in different populations using the Prodromal Questionnaire: A systematic review. *Early Intervention in Psychiatry*, *12*, 3–14. doi:10.1111/eip.12446.
- Shakoor, S., Zavos, H. M. S., McGuire, P., Cardno, A. G., Freeman, D. y Ronald, A. (2015). Psychotic experiences

- are linked to cannabis use in adolescents in the community because of common underlying environmental risk factors. *Psychiatry Research*, 227, 144–151. doi:10.1016/j.psychres.2015.03.041.
- Soto-Brandt, G., Portilla Huidobro, R., Huepe Artigas, D., Rivera-Rei, A., Escobar, M. J., Salas Guzman, N., ... Castillo-Carniglia, A. (2014). Validity evidence of the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in Chile. *Adicciones*, 26, 291–302. doi:10.7334/psicothema2013.172.
- Stowkowy, J. y Addington, J. (2013). Predictors of a clinical high risk status among individuals with a family history of psychosis. *Schizophrenia Research*, 147, 281–286. doi:10.1016/j.schres.2013.03.030.
- Strauss, G. P., Raugh, I. M., Mittal, V. A., Gibb, B. E. y Coles, M. E. (2018). Bullying victimization and perpetration in a community sample of youth with psychotic like experiences. *Schizophrenia Research*, 195, 534–536. doi:10.1016/j.schres.2017.08.056.
- Szoke, A., Galliot, A. M., Richard, J. R., Ferchiou, A., Baudin, G., Leboyer, M. y Schürhoff, F. (2014). Association between cannabis use and schizotypal dimensions - A meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Research*, 219, 58–66. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.008.
- Valmaggia, L. R., Day, F. L., Jones, C., Bissoli, S., Pugh, C., Hall, D., ... McGuire, P. K. (2014). Cannabis use and transition to psychosis in people at ultra-high risk. *Psychological Medicine*, 44, 2503–2512. doi:10.1017/S0033291714000117.
- Van Os, J. y Linscott, R. J. (2012). Introduction: The extended psychosis phenotype - Relationship with schizophrenia and with ultrahigh risk status for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 227–230. doi:10.1093/schbul/sbr188.
- Van Winkel, R. (2015). Further evidence that cannabis moderates familial correlation of psychosis-related experiences. *PLoS ONE*, 10, e0137625. doi:10.1371/journal.pone.0137625.
- Verdoux, H., Sorbara, F., Gindre, C., Swendsen, J. D. y van Os, J. (2002). Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research*, 59, 77–84. doi:10.1016/S0920-9964(01)00401-7.
- Wallace, S. y Linscott, R. J. (2018). Intra-individual variability and psychotic-like experiences in adolescents: Findings from the ALSPAC cohort. *Schizophrenia Research*, 195, 154–159. doi:10.1016/j.schres.2017.10.028.
- WHO ASSIST Working Group. (2002). The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Development, reliability and feasibility. *Addiction*, 97, 1183–1194. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00185.x.
- Zammit, S., Kounali, D., Cannon, M., David, A. S., Gunnell, D., Heron, J., ... Lewis, G. (2013). Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 170, 742–750. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12060768.
- Zammit, S. y Lewis, G. (2004). Exploring the relationship between cannabis use and psychosis. *Addiction*, 99, 1353–1354. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00843.x.

La edad de inicio en el consumo de alcohol en adolescentes: implicaciones y variables asociadas

The age of onset for alcohol consumption among adolescents: Implications and related variables

ANTONIO RIAL*, SANDRA GOLPE*, CARMEN BARREIRO*, PATRICIA GÓMEZ*, MANUEL ISORNA**.

* Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España. ** Universidad de Vigo, Vigo. España.

Resumen

La adolescencia constituye un período crítico en el desarrollo de conductas adictivas. En particular, la edad a la que los jóvenes se inician en el consumo de alcohol no es una cuestión banal, habida cuenta de las importantes repercusiones que posee a diferentes niveles. Sin embargo se sabe relativamente poco de por qué cada vez se empieza a consumir de manera más precoz. El objetivo del presente trabajo ha sido recabar nuevos datos empíricos sobre las implicaciones de una edad de inicio temprana e identificar, al mismo tiempo, posibles variables asociadas. Se han actualizado además las edades medias de inicio de consumo de distintas sustancias, ampliando el marco muestral habitual del ESTUDES (14-18 años), incorporando a los adolescentes de 12 y 13 años. Los resultados obtenidos con una muestra de 3419 adolescentes de la comunidad gallega ($M = 14,57$ y $DT = 1,76$) permiten constatar que la edad a la que los adolescentes suelen iniciarse en el consumo de alcohol es menor de lo que sugiere el ESTUDES 2016-2017, situándose en 13,4 años. Además quienes se inician antes en su consumo presentan una mayor probabilidad de consumir otras sustancias, tasas de consumo de riesgo 3 veces superiores y se implican más en prácticas potencialmente peligrosas. Por último, variables como la percepción de riesgo o las expectativas presentan una capacidad explicativa escasa, sobre todo si se compara con otras relacionadas con el consumo del entorno familiar o entre iguales. Los resultados refuerzan la necesidad de retrasar la edad de inicio del consumo de alcohol como uno de los objetivos estratégicos de las políticas de prevención.

Palabras clave: Adolescentes; Alcohol; Drogas; Edad de inicio; Variables asociadas.

Abstract

Adolescence is a critical period in the development of addictive behaviors. In particular, the age at which adolescents start drinking is not a trivial matter, given the important consequences that it has. However, relatively little is known about what it is that causes them to start drinking at an ever earlier age. The aim of this paper is to collect new empirical data about the implications of an early age of onset and, at the same time, to identify possible associated variables. Furthermore, the mean age of onset of the different substances is updated by expanding the sample frame of the ESTUDES (14-18 years) to incorporate adolescents aged 12 and 13. The results obtained with a sample of 3,419 adolescents from the Autonomous Community of Galicia ($M = 14.57$ and $SD = 1.76$) reveal that at 13.4 years of age, the age at which adolescents tend to start drinking is lower than suggested by ESTUDES 2016-2017. In addition, those who start drinking earlier are more likely to use other substances, their rates of high-risk consumption are 3 times higher and they are more involved in potentially dangerous practices. Finally, variables such as risk perception and expectations of use yield very limited explanatory capacity, especially if they are compared with those related to drinking within the family or peer group. The results reinforce the need to delay the age of alcohol onset as one of the strategic objectives of prevention policies.

Keywords: Adolescents; Alcohol; Drugs; Age of onset; Related variables.

Recibido: Mayo 2017; Aceptado: Junio 2018.

Enviar correspondencia a:

Antonio Rial Boubeta. Facultad de Psicología, C/ Xosé María Suárez Núñez, s/n. Campus Vida- Universidad de Santiago de Compostela. 15782- Santiago de Compostela (España). E-mail: antonio.rial.boubeta@usc.es

La adolescencia es una etapa evolutiva compleja en la que se producen cambios a nivel físico, psicológico, biológico, intelectual y social que marcan la transición de la infancia a la adultez. Se trata esencialmente de un período crítico en el que se adquieren nuevas capacidades y en la que se presentan unas necesidades objetivas y subjetivas propias de ese período evolutivo. Todo ello convierte a los adolescentes en un colectivo especialmente vulnerable al desarrollo de determinadas conductas de riesgo, entre ellas el consumo de drogas (Rosabal, Romero, Gaquín y Hernández, 2015). Trabajos recientes realizados en España han intentado aportar evidencias que recalquen la trascendencia del consumo de alcohol y otras sustancias en la adolescencia, tanto a nivel socio-sanitario en general como de salud mental en particular (Bousño et al., 2017; Carbia, López-Caneda, Corral y Cadaveira, 2008; Díaz Geada, Busto Miramontes y Caamaño-Isorna, 2018; Fonseca, Ortuño, Paino y Muñiz, 2016; López-Caneda et al., 2014), así como su relación con la aparición de nuevas adicciones comportamentales, relacionadas sobre todo con el uso de Internet y las redes sociales (Golpe, Gómez, Braña, Varela y Rial, 2017). En cualquier caso, si algo parece indiscutible es la enorme complejidad que posee tanto desde un punto de vista explicativo, como aplicado (Teixidó-Compañó et al., 2019; Vargas-Martínez, Trapero-Bertran, Gil-García y Lima-Serrano, 2018).

La edad a la que los adolescentes se inician en el consumo de alcohol no es algo banal. Numerosos trabajos han señalado que los adolescentes que comienzan antes a consumir presentan un mayor riesgo de sufrir daños cerebrales y consecuencias a nivel neurocognitivo (Cadaveira, 2009; Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna, Rodríguez y Corral, 2017; Zeigler et al., 2005). Por otra parte, la probabilidad de verse implicados en numerosas prácticas de riesgo, tales como peleas o actos de violencia (Gruber, DiClemente, Anderson y Lodico, 1996; Hingson, Edwards, Heeren y Rosenbloom, 2009), un peor rendimiento académico (Rothman, Dejong, Palfai y Saitz, 2008), prácticas sexuales de riesgo (Donovan, 2004; Stueve y O'Donnell, 2005) o accidentes de tráfico (Hingson, Heeren, Levenson, Jamanka y Voas, 2002) es también mayor entre aquellos que se inician precozmente. Otro de los aspectos por los que la edad de inicio en el consumo de alcohol suscita gran preocupación es porque, para muchos investigadores y profesionales, el alcohol representa la “puerta de entrada” al consumo de otras sustancias (Kirby y Barry, 2012; Yu y Williford, 1992). La literatura que relaciona el consumo temprano de alcohol con una mayor probabilidad de consumir otras sustancias es extensa (Barry et al., 2016; Ellickson, Tucker y Klein, 2003; Gruber et al., 1996). Está documentado también el mayor riesgo de desarrollar un consumo abusivo o incluso un posible trastorno cuanto más temprana es la edad de

inicio (Caamaño-Isorna, Corral, Parada y Cadaveira, 2008; Moss, Chen y Yi, 2014).

Sin embargo, a pesar de la enorme importancia que se le ha dado al tema, se sigue sabiendo relativamente poco acerca de qué es lo que hace que los adolescentes empiecen a consumir cada vez más temprano. Si bien existe abundante literatura respecto a qué variables podrían estar en la base del consumo del alcohol (Steketee, Jonkman, Berten y Vettenburg, 2013), el *Binge Drinking* (Golpe, Isorna, Barreiro, Braña y Rial, 2017; Motos, Cortés, Giménez y Cadaveira, 2015) o incluso, en la práctica del botellón (Golpe, Barreiro, Isorna, Varela y Rial, 2017; González, 2015), son pocos los trabajos que se han centrado específicamente en tratar de explicar la edad de inicio. Algunos de ellos han tratado de analizar las diferencias existentes en función del género. En este sentido no solo se han encontrado trabajos que han puesto de manifiesto la mayor propensión de los chicos a manifestar conductas externalizantes (Kessler et al., 2012; Ortuño, Aritio y Fonseca, 2017; Ortuño, Fonseca, Paño y Aritio, 2014), sino que además son éstos los que tienden a iniciarse antes en el consumo de alcohol (Sartor, Lynskey, Heath, Jacob y True, 2007; Trim, Schuckit y Smith, 2010). Otros han relacionado el consumo temprano con variables personales, tales como expectativas favorables hacia el consumo de alcohol (Adolfson et al., 2014; Fisher, Miles, Austin, Camargo y Colditz, 2007) o una baja percepción de riesgo (Moral, Rodríguez y Sirvent, 2006); y otros han hecho hincapié en la influencia del entorno, tanto familiar (Donovan y Molina, 2011; Sher, Walitzer, Wood y Brent, 1991; Trim et al., 2010), como el de los iguales (Fisher et al., 2007; Hawkins et al., 1997; Mundt, 2011).

Tomando como referencia los datos recogidos en la última Encuesta Estatal sobre Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES 2016-2017) (Plan Nacional sobre Drogas, 2018a), la edad de inicio del consumo de alcohol se sitúa justamente en los 14 años, ligeramente por debajo de la del tabaco (14,1). Con respecto a las restantes sustancias, cabe destacar que el primer consumo de cannabis suele tener lugar por término medio a los 14,8 años y el de la cocaína y las anfetaminas a los 15,1. No obstante, cabe pensar que todos estos datos posiblemente no estén representando fielmente lo que sucede en la realidad, habida cuenta de las limitaciones técnico-metodológicas relacionadas con el diseño muestral del propio ESTUDES. Resulta lógico pensar que si se asume que los adolescentes se inician en el consumo de alcohol a edades cada vez más tempranas, convendría ampliar el marco muestral, incorporando a los adolescentes de 12 y 13 años al estudio. A pesar de que los datos del ESTUDES 2016-17 (Plan Nacional sobre Drogas, 2018a) referidos al consumo de alcohol invitan a realizar un balance positivo del esfuerzo realizado a nivel de prevención en los últimos años, una de las cuestiones que sigue preocupando a profesionales e investigadores tiene que ver con la temprana edad a la que los adolescentes se inician en el consumo de alcohol

(Marshall, 2014). Tanto es así que retrasar la edad de inicio aparecía contemplado ya como uno de los objetivos del *Plan de Acción sobre Drogas 2013-2016* (Plan Nacional sobre Drogas, 2013) (objetivo general 4) y uno de los objetivos generales de la vigente Estrategia Nacional sobre Adicciones 2017-2014 (Plan Nacional sobre Drogas, 2018b). Lo mismo puede decirse de diferentes planes autonómicos, como es el caso del *Plan de Trastornos Adictivos de Galicia 2011-2016* (Xunta de Galicia, 2010) (objetivo específico 1.3).

El presente trabajo persigue dos objetivos fundamentales. Por un lado aportar nuevas evidencias acerca de las implicaciones de un inicio temprano en el consumo de alcohol, tanto en términos de hábitos de consumo, consumo intensivo y consumo de riesgo de alcohol y drogas en general (evaluado a través de herramientas específicas como el AUDIT o el CRAFFT), como de la participación en diferentes prácticas de riesgo. Por otro lado, se pretende identificar algunas de las posibles variables asociadas al inicio temprano, intentando comparar la capacidad explicativa de algunas variables personales, con otras que tienen que ver con el consumo del entorno.

Con relación al primer objetivo, teniendo en cuenta la literatura existente, la hipótesis de trabajo que se plantea es que los adolescentes que se inician antes en el consumo de alcohol presentan una mayor probabilidad de consumir tanto alcohol como otras sustancias (Barry et al., 2016), presentan también tasas de consumo intensivo y de riesgo más elevadas (Moss et al., 2014) y se implican en mayor medida en prácticas de riesgo (Donovan, 2004; Gruber et al., 1996). En lo que se refiere al segundo objetivo, la hipótesis de trabajo que se plantea es que la edad de inicio del consumo de alcohol se asocia tanto con variables de naturaleza individual como de tipo ambiental (Fisher et al., 2007), si bien sigue existiendo controversia respecto a cuáles de ellas tienen un peso mayor (Blackson y Tarter, 1994; Donovan, 2004).

Por último, si bien no es el objetivo central del trabajo, constituye también una magnífica oportunidad para actualizar las edades de inicio de consumo de las diferentes sustancias, incorporando al marco muestral la franja de 12-13 años y, por otra parte, para comparar si existen variaciones significativas al respecto en función del género.

Método

Participantes

Para dar cuenta de los objetivos planteados se llevó a cabo una encuesta entre la población de estudiantes de Educación Secundaria Obligatoria (ESO), Bachillerato y Ciclos Formativos de grado medio de la comunidad autónoma de Galicia. Para la selección de la muestra se utilizó un muestreo bietápico: por *conglomerados*, para la selección de las unidades de primer nivel (centros educativos) y por *cuotas*, según género y ciclo, para la selección de las uni-

dades de segundo nivel (individuos). Participaron en el estudio un total de 37 centros de titularidad tanto pública como privada/concertada, de las cuatro provincias gallegas, respetándose las cuotas a nivel poblacional.

Inicialmente fueron recogidos 3714 cuestionarios. Fruto de la depuración de la base de datos fueron eliminados 295 casos, bien porque el cuestionario estaba incompleto (15), porque mostraron un patrón de respuesta incoherente (22) -con serias contradicciones en la información recogida en diferentes apartados-, o por encontrarse fuera del rango de edad objeto de estudio (258). La muestra final estuvo compuesta por un total de 3.419 adolescentes (50,6% hombres y 49,4% mujeres) de edades comprendidas entre los 12 y 18 años ($M = 14,57$; $DT = 1,76$). De estos, 2236 asistían a colegios públicos y 1183 a colegios privados/concertados. El 73,3% estaban cursando la ESO (38,2% el primer ciclo y 35,1% el segundo), el 20,4% Bachillerato y el 6,2% FP Básica (PCPI) o un Ciclo Formativo de Grado medio.

Instrumento

Los datos fueron recogidos mediante un cuestionario ad hoc elaborado expresamente para el presente estudio, en el que se incluían un total de 116 ítems agrupados en 3 bloques: (1) el primer bloque fue extraído de la *Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias 2010* [ESTUDES 2010] (Plan Nacional sobre Drogas, 2011) y contenía preguntas referidas a los hábitos de consumo de alcohol y otras sustancias a lo largo de la vida, en el último año y en el último mes, así como preguntas referidas a la edad de inicio de consumo las diferentes sustancias; (2) con el segundo bloque se pretendía evaluar las posibles implicaciones de consumo de alcohol. Para ello se incluyó un bloque extraído del *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* [ESPAD 2011] (Hibell et al., 2012) referido a la participación en diferentes prácticas de riesgo (peleas, accidentes, relaciones sexuales sin protección, acudir a urgencias...) y dos herramientas de screening de consumo de riesgo: el *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) en su versión autoadministrada (Rial, Golpe, Araujo, Braña y Varela, 2017), cuya consistencia interna fue satisfactoria ($\alpha = ,77$) y el *CRAFFT Substance Abuse Screening Test* validado empíricamente en el trabajo de Rial et al. (2019) y que presentó un α de Cronbach de ,74; (3) por último, en un tercer bloque se incluyeron preguntas similares a las del ESTUDES 2010 y el ESPAD 2011 para evaluar posibles variables asociadas a la edad de inicio del consumo de alcohol que, de algún modo, pudieran ser interpretadas como factores de pronóstico. La percepción de riesgo fue evaluada a través de 3 ítems que, si bien no constituían una escala en sí misma, la estimación de su fiabilidad a través de su consistencia interna fue aceptable ($\alpha = ,64$) (Pardo y Ruiz, 2001; Prieto y Delgado, 2010). Las expectativas fueron evaluadas a través de un conjunto de

10 ítems. La realización de un Análisis Factorial Exploratorio (AFE) proporcionó 2 factores (uno de expectativas positivas y otro de expectativas negativas) que explicaban conjuntamente el 64,43% de la varianza de los datos, el primero de ellos el 37,04% y el segundo el 27,39% restante. Cada uno de los factores estuvo integrado por 5 ítems y ambos presentaron un coeficiente α de Cronbach elevado (α expectativas positivas = ,86 y α expectativas negativas = ,84). Finalmente, se incluyeron 5 ítems para evaluar el consumo de alcohol tanto en el entorno familiar como por parte de los iguales y diferentes preguntas de carácter sociodemográfico. Dicho cuestionario fue utilizado también en el trabajo de Rial et al. (2019), sirviendo como pilotaje del mismo.

Procedimiento

Los datos fueron recogidos en las propias aulas de los centros, en grupos reducidos, mediante un cuestionario que cada estudiante debía cumplimentar de manera individual. La recogida de la información fue realizada por psicólogos/as con experiencia en la realización de este tipo de tareas. Cada sujeto fue informado de la finalidad del estudio y de que los datos iban a ser tratados de manera totalmente confidencial y anónima. Se contó con el consentimiento y la colaboración tanto de la dirección de los centros, como de las respectivas asociaciones de madres y padres de alumnos. La participación fue totalmente voluntaria y el tiempo de cumplimentación del cuestionario fue de aproximadamente 25 minutos. El presente trabajo contó con la aprobación del Comité Bioético de la Universidad de Santiago de Compostela.

Análisis de datos

Tras un primer análisis descriptivo se llevó a cabo un análisis de correlaciones, calculando la correlación de Pearson entre variables métricas. Las diferencias entre los tres grupos establecidos en función de la edad de inicio fueron analizadas en el caso de variables cuantitativas, mediante la aplicación de un Anova unifactorial (con un contraste

post-hoc de Tukey para la comparación de grupos y el coeficiente eta cuadrado parcial (η^2_p) para estimar el tamaño del efecto. En el caso de variables cualitativas o categóricas se utilizaron contrastes χ^2 , con el cálculo de coeficientes de contingencia (CC). Por último, se realizó un análisis de regresión logística para estimar los Odd Ratio asociados a diferentes variables. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.

Resultados

En la Tabla 1 aparecen recogidas las prevalencias del consumo de las diferentes sustancias en adolescentes de 12 a 18 años tanto a lo largo de la vida, como en el último año y en el último mes. Como se puede observar, el alcohol es la sustancia más consumida por los adolescentes (58,7% en el último año y 37,9% en el último mes), seguido del tabaco (30,4% y 19,9%, respectivamente) y el cannabis (18,9% y 10,7%).

Respecto a la edad media de inicio del consumo de las distintas sustancias, el alcohol y el tabaco presentan un inicio más temprano (13,4 y 13,6 respectivamente). La primera borrachera tiene lugar a los 14,5 años, inmediatamente antes del inicio en el consumo de cannabis (14,6). Por último la cocaína y otras sustancias (éxtasis, anfetaminas y alucinógenos) son las que experimentan un inicio más tardío (14,9 y 15,3 respectivamente). Si se atiende a la prevalencia del consumo antes de los 14 años, franja de edad que no se recoge en el ESTUDES, se observa que 4 de cada 10 adolescentes que probaron el alcohol o el tabaco alguna vez en su vida (44,8% y 44,1% respectivamente) lo hicieron antes de los 14 años, siendo el 22,4% en el caso del cannabis. Por otra parte, como era de esperar, la incorporación de la franja de edad 12-13 años a la muestra, hace que las edades de inicio descendan para todas las sustancias.

Atendiendo al género (Tabla 2) los resultados obtenidos ponen de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas tanto en el caso de la edad de inicio del consumo de alcohol ($M_{\text{hombres}} = 13,1$ vs $M_{\text{mujeres}} =$

Tabla 1. Prevalencia de consumo y descriptivos edad de inicio.

	Consumo			Edad de inicio				% Consumidores antes de los 14 años
				12-18 años		14-18 años		
	Alguna vez en la vida (%)	Último año (%)	Último mes (%)	Media	SD	Media	SD	
Alcohol	58,7	58,7	37,9	13,41	2,16	13,62	2,02	44,8
Tabaco	34,7	30,4	19,9	13,59	1,86	13,70	2,06	44,1
Emborracharse	36,1	34,4	16,5	14,46	1,86	14,52	1,84	22,8
Cannabis	21	18,9	10,7	14,62	1,81	14,67	1,80	22,4
Cocaína	2,2	1,7	1,2	14,89	1,41	14,97	1,43	10
Éxtasis/anfetetas/alucinógenos	2,6	2,4	1,1	15,28	1,37	15,36	1,38	6,1

Tabla 2. Comparativa edad de inicio de consumo según Género.

	Hombres (Media)	Mujeres (Media)	t	p
Alcohol	13,1	13,8	-7,27	<,001
Tabaco	13,4	13,8	-3,09	<,01
Emborracharse	14,2	14,8	-5,25	<,001
Cannabis	14,6	14,73	-1,17	,22
Cocaína	14,8	15,15	-1,03	,30
Éxtasis/anfetetas/ alucinógenos	15,3	15,25	0,18ns	,85

Tabla 3. Correlación entre la edad de inicio de consumo de alcohol y edad de inicio de consumo de otras sustancias.

	Edad de inicio alcohol	
	r _{xy}	p
Tabaco	,55	<,001
Cannabis	,55	<,001
Cocaína	,44	<,001
Éxtasis/anfetaminas y alucinógenos	,40	<,001

13,8) ($t = -7,27$; $p < ,001$), de la primera borrachera ($M_{\text{hombres}} = 14,2$ vs $M_{\text{mujeres}} = 14,8$) ($t = -5,25$; $p < ,001$), así como del consumo de tabaco ($M_{\text{hombres}} = 13,4$ vs $M_{\text{mujeres}} = 13,8$) ($t = -3,09$; $p < ,01$) - especialmente en los dos primeros casos - siendo los chicos los que se inician antes.

Implicaciones o riesgos asociados

Las correlaciones recogidas en la Tabla 3 ponen de manifiesto que cuanto antes se inician los adolescentes en el consumo de alcohol, antes comienzan a consumir otras sustancias, tales como el tabaco ($r_{xy} = ,55$; $p < ,001$), el cannabis ($r_{xy} = ,55$; $p < ,001$) y la cocaína ($r_{xy} = ,44$; $p = ,001$). Por otra parte, se ha podido constatar también que existe una correlación negativa y estadísticamente significativa entre la edad de inicio y el consumo de riesgo, tanto de alcohol ($r_{xy \text{ AUDIT}} = -,36$; $p < ,001$) como de drogas en general ($r_{xy \text{ CRAFFT}} = -,34$; $p < ,001$).

Para tratar de ilustrar la importancia que tiene la edad de inicio del consumo de alcohol sobre los patrones de consumo, el consumo intensivo y de riesgo y diferentes prácticas de riesgo se seleccionó a los participantes de entre 16 y 18 años que consumieron alcohol en el último año y se establecieron tres grupos: los que empezaron a consumir (a) entre los 12-13 años; (b) entre los 14-15 años y (c) entre los 16 y 18 años.

En relación a hábitos de consumo (Tabla 4), el porcentaje de consumidores de alcohol durante el último mes es significativamente mayor entre aquellos que se iniciaron antes. Concretamente, el 84,8% de los que empezaron a beber alcohol a los 12-13 años consumieron esta sustancia en el último mes (frente al 64,1% de los que se iniciaron a los 16-18 años). Los datos ponen de manifiesto además que el hecho de haberse iniciado antes se asocia de manera significativa a un patrón de consumo de alcohol más inten-

Tabla 4. Hábitos de consumo en el último mes y prácticas de riesgo en función de la edad de inicio.

Hábitos de consumo	Edad de inicio alcohol			χ^2	p	CC
	12-13 años (%)	14-15 años (%)	16-18 años (%)			
Alcohol	84,8	72,3	64,1	24,29	<,001	,16
Emborracharse	53,3	33	26,7	37,91	<,001	,20
6 o más consumiciones alcohólicas	44,5	22,4	19,1	46,62	<,001	,22
Tabaco	55,3	38,6	18,9	58,93	<,001	,24
Cannabis	35,9	19,3	6,2	58,19	<,001	,24
Cocaína	2,2	1,2	0,5	2,45	,29	-
Éxtasis/anfetaminas/alucinógenos	3,9	0,6	1	12,35	,002	,11
Prácticas de riesgo	12-13 años (%)	14-15 años (%)	16-18 años (%)	χ^2	p	CC
Viajar con conductor bajo efectos alcohol	60,3	36,3	28,4	53,58	<,001	,23
Peleas	35,8	20,2	9,1	45,94	<,001	,22
Accidentes o lesiones	26	14	4,1	40,75	<,001	,20
Problemas padres	15,1	9	1,5	24,13	<,001	,16
Peor rendimiento	12,5	6	3,6	14,79	,001	,12
Víctima de atracos/robos	3,5	4,3	2,5	1,26	,53	-
Problemas con la policía	13,8	3,3	2,6	37,07	<,001	,20
Acudir a urgencias o ser hospitalizado	7,8	3,5	2	10,20	,006	,10
Sexo sin protección	18,5	11,7	4,6	19,77	<,001	,14
Sexo del que te arrepentiste	16,4	11,4	2	23,67	<,001	,16

sivo, también conocido como *binge drinking*. De hecho el 44,5% de los que empezaron a beber alcohol a los 12-13 años señalaron haber consumido 6 o más bebidas alcohólicas en un mismo episodio de consumo en el transcurso del último mes, frente al 19,1% de los que comenzaron a beber entre los 16-18 años. En la misma línea, el 53,3% manifestó haberse emborrachado (frente al 26,7%). Lo mismo puede decirse respecto al tabaco, cannabis, éxtasis/anfetaminas o alucinógenos. En cuanto al consumo de cocaína, a pesar de que se encontraron porcentajes ligeramente superiores en el colectivo de adolescentes de inicio temprano, estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas.

En lo que se refiere al consumo de riesgo, los datos revelan que la edad de inicio de consumo de alcohol incrementa la probabilidad de desarrollar un consumo de riesgo, encontrando unas tasas de consumo abusivo tanto de alcohol, como de drogas en general, casi 3 veces mayores entre los que empezaron a beber a los 12-13 años en comparación con los que empezaron entre los 16-18 años ($\chi^2_{AUDIT} = 94,54; p < ,001$) ($\chi^2_{CRAFT} = 77,41; p < ,001$).

Asimismo, tal y como se observa en la Tabla 4, la conducta de riesgo más prevalente en los tres grupos de comparación es el haber viajado con un conductor bajo los efectos del alcohol. No obstante el porcentaje es del 60,3% entre los que se iniciaron en el consumo de alcohol a los 12-13 años, frente al 36,3% entre los que se iniciaron a los 14-15 y el 28,4% entre los que se iniciaron a los 16-18 años. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todas las conductas de riesgo exploradas (excepto haber

sido víctima de atracos o robos). En todas ellas se observa que el porcentaje es significativamente mayor entre los de inicio temprano, si bien el mayor tamaño de efecto corresponde a “viajar con un conductor bajo los efectos del alcohol” (CC = ,23), “verse implicado en peleas” (CC = ,22), “sufrir accidentes o lesiones” (CC = ,20) y “tener problemas con la policía” (CC = ,20).

Variables asociadas

- Percepción de riesgo y expectativas de consumo

Tal y como se deriva de la Tabla 5, los adolescentes que comienzan antes a consumir alcohol presentan una percepción de riesgo significativamente menor que los de inicio más tardío, en cualquiera de los tres indicadores utilizados. Con relación a las expectativas que los adolescentes tienen sobre los efectos del alcohol se han encontrado también diferencias estadísticamente significativas, fundamentalmente en lo que se refiere a las expectativas positivas o *beneficios esperados* del consumo. Los que empezaron a beber entre los 12-13 años presentan puntuaciones medias significativamente mayores en todos los casos: “sentirse relajado” (2,16 vs 1,93 vs 1,77), “sentirse feliz” (2,76 vs 2,49 vs 2,26), “olvidarse de los problemas” (2,67 vs 2,33 vs 2,03), “sentirse más sociable y extrovertido” (2,85 vs 2,71 vs 2,52) o “divertirse mucho” (3,07 vs 2,75 vs 2,48).

- Consumo del entorno

Respecto al consumo del entorno familiar (Tabla 6) se observa que el mayor porcentaje de adolescentes que señalan que tanto sus padres como sus hermanos beben alcohol regularmente se encuentra en el grupo de inicio

Tabla 5. Percepción de riesgo y expectativas de consumo.

Percepción del riesgo	Edad de inicio Alcohol				F	p	n ² _p
	12-13 años (M)	14-15 años (M)	16-18 años (M)				
1 o 2 bebidas alcohólicas casi todos los días	1,50	1,60	1,76	4,27	,01	,01	
5 o 6 bebidas alcohólicas casi todos los días	2,53	2,59	2,73	5,75	,003	,01	
6 o más bebidas alcohólicas cada fin de semana	2,18	2,37	2,59	14,62	<,001	,03	
Expectativas	12-13 años (M)	14-15 años (M)	16-18 años (M)	F	p	n ² _p	
Sentirme relajado	2,16	1,93	1,77	5,78	,003	,01	
Sentirme feliz	2,76	2,49	2,26	10,06	<,001	,02	
Olvidar mis problemas	2,67	2,33	2,03	13,10	<,001	,02	
Sentirme más sociable/extrovertido	2,85	2,71	2,52	4,36	,01	,01	
Divertirme mucho	3,07	2,75	2,48	16,04	<,001	,03	
Promedio EXPECTATIVAS POSITIVAS	2,70	2,44	2,19	16,92	<,001	,03	
Problemas policía	1,32	1,26	1,24	,27	,76	-	
Perjudicar mi salud	2,69	2,53	2,58	1,31	,27	-	
No poder parar de beber	1,45	1,08	1,36	8,95	<,001	,02	
Hacer algo de lo que me arrepienta	2,32	2,15	2,12	1,75	,17	-	
Encontrarme mal	2,17	2,20	2,44	3,25	,04	,01	
Promedio EXPECTATIVAS NEGATIVAS	2,01	1,84	1,94	2,50	,08	-	

Tabla 6. Consumo de alcohol del entorno familiar y grupal.

		Edad de inicio Alcohol			χ^2	p	CC
		12-13 años (%)	14-15 años (%)	16-18 años (%)			
Madre	Nunca/casi nunca	65,4	72,1	70,4	3,42	,18	,06
	Habitualmente	34,6	27,9	29,6			
Padre	Nunca/casi nunca	37,4	44,4	49,5	6,12	,05	,08
	Habitualmente	62,6	55,6	50,5			
Hermanos	Nunca/casi nunca	46,2	53,5	66,7	15,33	<,001	,14
	Habitualmente	53,8	46,5	33,3			
Amigos beben alcohol	Ninguno/alguno	11,6	17,7	29,9	24,43	<,001	,16
	La mayoría/todos	88,4	82,3	70,1			
Amigos se emborrachan	Ninguno/alguno	39,4	56,4	65,3	31,14	<,001	,18
	La mayoría/todos	60,6	43,6	34,7			

Tabla 7. Cálculo de Odds Ratios para el consumo del grupo de iguales.

Variable	EDAD DE INICIO	
	Univariado POR (95% IC)	Multivariado ^a POR (95% IC)
HERMANOS ALCOHOL		
Nunca/casi nunca	1	1
Habitualmente	2,34 (1,52-3,61)	2,30 (1,46-3,63)
AMIGOS ALCOHOL		
Ninguno/alguno	1	1
La mayoría/todos	3,29 (1,98-5,46)	1,86 (0,98-3,51)
AMIGOS SE EMBORRACHAN		
Ninguno/alguno	1	1
La mayoría/todos	2,91 (1,96-4,32)	2,77 (1,68-4,56)

Nota. POR = Prevalencia de odds ratio; IC= intervalo de confianza.

^a Ajustado por las otras variables independientes incluidas en la columna.

temprano (12-13 años). No obstante, las diferencias solo resultaron estadísticamente significativas para el caso de los hermanos ($\chi^2 = 15,33$; $p < ,001$; CC = ,14). Por otra parte, respecto al consumo del grupo de iguales, el porcentaje de adolescentes que señala que la mayoría o todos sus amigos consumen alcohol es significativamente mayor entre aquellos que comenzaron a beber entre los 12-13 años (88,4%), en comparación con los que se iniciaron de manera más tardía (82,3% para los que empezaron entre los 14-15 años y 70,1% entre los 16-18 años). Lo mismo ocurre cuando nos referimos a la frecuencia con la que los amigos se emborrachan (60,6%, 43,6% y 34,7%, respectivamente).

Por último, dado que de las variables exploradas (percepción del riesgo, expectativas y entorno) las que han mostrado tener una mayor capacidad explicativa han sido aquellas que tienen que ver con el consumo de los iguales y en concreto, el consumo por parte de los hermanos y de los amigos, se optó por realizar una regresión logística con el objetivo de analizar en qué medida se incrementa el riesgo de iniciarse de manera temprana en el consumo de

alcohol cuando los iguales también son consumidores (Tabla 7). Para maximizar las diferencias se compararon los dos grupos de edades de inicio extremas: aquellos que se iniciaron en el consumo a los 12-13 años, frente a los que lo hicieron a los 16-18. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la tasa de adolescentes de inicio temprano es 2,30 veces mayor cuando los hermanos beben alcohol regularmente y 2,77 veces mayor cuando la mayoría o todos los amigos se emborrachan.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente trabajo permiten, en primer lugar, constatar que el hecho de ampliar el marco muestral a los 12-18 años deriva en un *ajuste a la baja* en la estimación de las edades de inicio del consumo de las diferentes sustancias, sensiblemente inferiores a las recogidas en el ESTUDES 2016-2017, excepto en el caso del tabaco que apenas experimenta variación. Asimismo, se ha observado que 4 de cada 10 adolescentes que probaron el alcohol lo hicieron antes de los 14 años, al igual que sucede con el tabaco, algo que posee importantes implicaciones a nivel de prevención, reclamando un trabajo intensivo al inicio de la Educación Secundaria Obligatoria o incluso desde los últimos cursos de Educación Primaria. Trabajos como el de Cadaveira (2009), Jacobus y Tapert (2014) o Yuan, Cross, Loughlin y Leslie (2015) han destacado las serias implicaciones que el consumo de estas sustancias puede provocar en un cerebro en desarrollo.

Por otra parte, los resultados obtenidos estarían reforzando la existencia de un "circuito de consumo" en el que se pueden identificar tres grandes etapas o momentos. El primero de ellos tiene lugar cuando los adolescentes empiezan a consumir alcohol, siendo ésta la primera sustancia con la que experimentan (a los 13,4 años por término medio), inmediatamente seguida por el tabaco (a los 13,6). Aproximadamente un año después tendría lugar la

primera borrachera (14,5 años), estrechamente vinculada a la experimentación con el cannabis (14,6 años). Poco más tarde (en torno a los 15 años) se iniciarían en el consumo de otras sustancias ilegales, tales como la cocaína, el éxtasis, los alucinógenos o las anfetaminas. Existiría, por lo tanto, una franja crítica en la que tiene lugar el inicio del consumo de las diferentes sustancias psicoactivas, que se sitúa entre los 13,5 y los 15,5 años, siendo el alcohol la primera sustancia con la que suelen entrar en contacto los adolescentes. La edad a la que esto ocurre (y es importante señalar también que es la que posee una desviación típica mayor) tendría, a tenor de los resultados obtenidos, una enorme trascendencia en el consumo de otras sustancias y en el propio patrón de consumo. El análisis de correlaciones realizado permite constatar que cuanto antes empiezan los adolescentes a beber alcohol, antes comienzan a consumir otras sustancias. Ello viene a coincidir con los planteamientos de autores como Kirby y Barry (2012) o Yu y Williford (1992), quienes señalan el alcohol como la “puerta de entrada” al consumo de otras sustancias.

En lo que respecta a las implicaciones de la edad de inicio se ha observado que el porcentaje de adolescentes que consumen tabaco y otras sustancias es mucho mayor entre aquellos que se iniciaron antes en el consumo de alcohol. Este hallazgo está en la línea de muchos otros trabajos, como el de Ellickson et al. (2003), Gruber et al. (1996) y Hernández et al. (2009). De igual modo, se ha comprobado también que el porcentaje de adolescentes que se implican en numerosas prácticas de riesgo (peleas, viajar con un conductor bajo los efectos del alcohol, mantener relaciones sexuales de las que se arrepintieron, accidentes o lesiones) es significativamente mayor entre aquellos que comenzaron antes a beber, tal y como señalaron Hingson et al. (2002) y Stueve y O'Donnell (2005). Respecto a la mayor probabilidad de desarrollar un consumo abusivo o de riesgo, en la línea de los hallazgos de Caamaño-Isorna et al. (2008) y Moss et al. (2014), los resultados obtenidos mediante la utilización del AUDIT revelan una tasa 3 veces mayor de problemas con el alcohol entre los adolescentes de inicio temprano, hasta tal punto que 7 de cada 10 adolescentes de inicio temprano dieron positivo en el AUDIT.

Por último, se intentó explorar el papel que algunas variables destacadas en la literatura pueden tener como posibles factores explicativos del inicio temprano en el consumo de alcohol. Si bien los resultados obtenidos en lo que respecta a variables personales, como la percepción del riesgo o las expectativas de consumo, concuerdan con la literatura revisada (Adolfson et al., 2014; Fisher et al., 2007; Moral et al., 2006), su capacidad explicativa es muy limitada. Más allá de estas variables de naturaleza individual, los resultados obtenidos ponen de manifiesto la importancia del consumo del entorno y, en especial, del grupo de iguales. Según esto los patrones de uso vigentes en el grupo de referencia del adolescente estarían ejerciendo una importante influencia en la

edad de inicio del consumo de alcohol, tal y como señalaron hace ya dos décadas Gascón et al. (1997). La tasa de adolescentes de inicio temprano es 2,31 veces mayor cuando los hermanos beben alcohol y 2,77 veces mayor cuando sus amigos se emborrachan. En cualquier caso es importante señalar que la capacidad explicativa de estas variables sigue siendo reducida, sin que además puedan establecerse relaciones de causa-efecto. No es posible determinar si los adolescentes que comienzan a consumir antes alcohol lo hacen porque sus iguales también consumen o si, por el contrario, tienen más amigos consumidores por haberse iniciado antes. Esa es precisamente una de las limitaciones de este trabajo.

Conviene señalar también que el hecho de haber utilizado una muestra de adolescentes exclusivamente de la comunidad gallega limita seguramente la validez externa de los resultados obtenidos, o lo que es lo mismo, la capacidad de generalización a otras comunidades autónomas, especialmente en la estimación puntual de las edades de inicio de consumo de cada sustancia. Otra limitación radica en que todas las variables han sido autoinformadas, por lo que es imposible conocer a ciencia cierta en qué medida los adolescentes pueden realmente haber infraestimado o sobreestimado sus niveles de consumo. No obstante, como han señalado previamente diferentes expertos del ámbito de las conductas adictivas, las medidas de autoinforme han demostrado ser fiables e incluso mejores que otros métodos a la hora de evaluar los niveles de consumo de alcohol y otras drogas (Babor, Kranzler y Lauerman, 1989; Winters, Stinchfield, Henly y Schwartz, 1990).

Por lo que respecta al posible análisis de correlaciones entre la edad de inicio de las diferentes sustancias (no sólo del alcohol con el resto), aun estando de acuerdo con que pudiera resultar de interés, ello se desviaba del objetivo central de este trabajo, que no era otro que analizar de manera específica cómo se relaciona la edad de inicio en el consumo de alcohol, con la edad de inicio en el consumo de otras sustancias, así como sus posibles implicaciones y variables asociadas. Ese es precisamente el eje vertebrador de todo el trabajo y el sentido último del mismo. Futuros trabajos permitirán analizar la relación entre la edad de inicio de consumo del resto de sustancias desde una perspectiva más amplia.

Por último, es importante señalar que estamos ante un trabajo de carácter correlacional, que no permite establecer relaciones de causalidad. A pesar de que conceptualmente sería posible “anticipar” qué variables podrían estar actuando como “predictores” o como “consecuentes” de la edad de inicio, sólo un diseño longitudinal podría confirmar este tipo de relaciones causa-efecto. No cabe duda de que todavía queda un largo camino por recorrer en lo que se refiere al desarrollo y validación de modelos explicativos del inicio temprano de consumo. Sería de gran interés que futuros trabajos en este campo incorporaran nuevas variables y centraran sus esfuerzos en el desarrollo de modelos explicativos parsimoniosos capaces de mejorar la prevención actual.

Reconocimientos

Los autores de este trabajo quieren agradecer la financiación recibida a través de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Ref. 2013/046) para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses

Referencias

- Adolfson, F., Strøm, H. K., Martinussen, M., Natvig, H., Eise-
mann, M., Handegård, B. H. y Koposov, R. (2014). Early
drinking onset: A study of prevalence and determinants
among 13 years-old adolescents in Norway. *Scandinavian
Journal of Psychology*, 55, 505-512. doi:10.1111/sjop.12151.
- Babor, T. F., Kranzler, H. R. y Lauerman, R. J. (1989). Early
detection of harmful alcohol consumption: comparison
of clinical, laboratory, and self-report screening proce-
dures. *Addictive Behaviors*, 14, 139-157.
- Barry, A. E., King, J., Sears, C., Harville, C., Bondoc, I. y Jo-
seph, K. (2016). Prioritizing alcohol prevention: Establi-
shing alcohol as the gateway drug and linking age of first
drink with illicit drug use. *The Journal of School Health*, 86,
31-38. doi:10.1111/josh.12351.
- Blackson, T. C. y Tarter, R. E. (1994). Individual, family, and
peer affiliation factors predisposing to early age onset of
alcohol and drug use. *Alcoholism: Clinical & Experimen-
tal Research*, 18, 813-821. doi:10.1111/j.1530-0277.1994.
tb00044.x.
- Bousoño, M., Al-Halabí, S., Burón, P., Garrido, M., Díaz,
E. M., Galván, G.,... Bobes J. (2017). Substance use or
abuse, internet use, psychopathology and suicidal idea-
tion in adolescents. *Adicciones*, 29, 97-104. doi:10.20882/
adicciones.811.
- Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Parada, M. y Cadaveira, F.
(2008). Factors associated with risky consumption and
heavy episodic drinking among Spanish university stu-
dents. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69, 308-312.
doi:10.15288/jsad.2008.69.308.
- Cadaveira, F. (2009). Alcohol y cerebro adolescente. *Adic-
ciones*, 21, 9-14. doi:10.20882/adicciones.246.
- Carbia, C., Cadaveira, F., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez,
S. y Corral, M. (2017). Binge drinking during adoles-
cence and young adulthood is associated with deficits
in verbal episodic memory. *PLoS One*, 12(2), e0171393.
doi:10.1371/journal.pone.0171393
- Carbia, C., López-Caneda, E., Corral, M. y Cadaveira, F.
(2018). A systematic review of neuropsychological stu-
dies involving young binge drinkers. *Neuroscience and
Biobehavioral Reviews*, 90, 332-349. doi:10.1016/j.neubio-
rev.2018.04.013.
- Díaz Geada, A., Busto Miramontes, A. y Caamaño-Isorna,
F. (2018). Consumo de alcohol, tabaco y cannabis
en adolescentes de una población multicultural
(Burela, Lugo). *Adicciones*, 30, 264-270. doi:10.20882/
adicciones.915.
- Donovan, J. E. (2004). Adolescent alcohol initiation: A
review of psychosocial risk factors. *Journal of Adolescent
Health*, 35, e7-18. doi:10.1016/j.jadohealth.2004.02.003.
- Donovan, J. E. y Molina, B. S. (2011). Childhood risk fac-
tors for early onset drinking. *Journal of Studies on Alcohol
and Drugs*, 72, 741-751. doi:10.15288/jsad.2011.72.741.
- Ellickson, P., Tucker, J. y Klein, D. (2003). Ten-year pro-
spective study of public health problems associated with
early drinking. *Pediatrics*, 111, 949-955. doi:10.1542/
peds.111.5.949.
- Fisher, L. B., Miles, I. W., Austin, S. B., Camargo, C. A. y
Colditz, G. A. (2007). Predictors of initiation of alcohol
use among US adolescents: Findings from a prospective
cohort study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*,
161, 959-966. doi: 10.1001/archpedi.161.10.959.
- Fonseca, E., Ortuño, J., Paino, M., y Muñiz, J. (2016). Psy-
chotic-like experiences and substance use in college
students. *Adicciones*, 28, 144-153. doi:10.20882/adiccio-
nes.781.
- Gascón, J. F., Jurado, P. A., Lora, C. N., Navarro, G. B., Gas-
cón, J. J. y Romanos, L. A. (1997). Alcohol consumption
and environmental influence among school children.
Anales Españoles de Pediatría, 47, 42-45.
- Golpe, S., Barreiro, C., Isorna, M., Varela, J. y Rial, A.
(2017). La práctica del botellón en adolescentes espa-
ñoles: prevalencia, implicaciones y factores de pronósti-
co. *Psicología Conductual*, 25, 529-545.
- Golpe, S., Gómez, P., Braña, T., Varela, J. y Rial, A. (2017).
The relationship between consumption of alcohol and
other drugs and problematic Internet use among ado-
lescents. *Adicciones*, 29, 268-277. doi:10.20882/adiccio-
nes.959.
- Golpe, S., Isorna, M., Barreiro, C., Braña, T. y Rial, A.
(2017). Binge drinking among adolescents: Prevalence,
risk practices and related variables. *Adicciones*, 29, 256-
267. doi:10.20882/adicciones.932.
- González, P. (2015). *Botellón, juventud y entorno urbano. Es-
tudio sociológico sobre las tendencias de ocio y consumo de los
estudiantes entre 14 y 17 años del ayuntamiento de Ponteve-
dra* (Tesis doctoral, Universidad Nacional de Educación
a Distancia [UNED]). Recuperado de [https://dialnet.
unirioja.es/servlet/tesis?codigo=47173](https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=47173).
- Gruber, E., DiClemente, R., Anderson, M. M. y Lodico,
M. (1996). Early drinking onset and its association
with alcohol use and problem behavior in late adoles-
cence. *Preventive Medicine*, 25, 293-300. doi:10.1006/
pmed.1996.0059.
- Hawkins, J. D., Graham, J. W., Maguin, E., Abbott, R., Hill,
K. G. y Catalano, R. F. (1997). Exploring the effects of

- age of alcohol use initiation and psychosocial risk factors on subsequent alcohol misuse. *Journal of Studies on Alcohol*, 58, 280-290.
- Hernández, T., Roldán, J., Jiménez, A., Mora, C., Escarpa, D. y Pérez, M. T. (2009). La edad de inicio en el consumo de drogas, un indicador de consumo problemático. *Psychosocial Intervention*, 18, 199-212.
- Hibell, B., Guttormsson, U., Ahlström, S., Balakireva, O., Bjarnason, T., Kokkevi, A. y Kraus, L. (2012). *The 2011 ESPAD Report: Substance Use Among Students in 36 European Countries*. Sweden. Recuperado de http://alcoholireland.ie/download/reports/alcohol_health/children_young_people/the-2011-espad_report.pdf.
- Hingson, R., Edwards, E. M., Heeren, T. y Rosenbloom, D. (2009). Age of drinking onset and injuries, motor vehicle crashes, and physical fights after drinking and when not drinking. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 33, 783-790. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.00896.x.
- Hingson, R., Heeren, T., Levenson, S., Jamanka, A. y Voas, R. (2002). Age of first drinking onset, driving after drinking, and involvement in alcohol related motor-vehicle crashes. *Accident Analysis & Prevention*, 34, 85-92. doi:10.1016/S0001-4575(01)00002-1.
- Jacobus, J. y Tapert, S. (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 2186-2193. doi:10.2174/13816128113199990426.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S., Costello, E. J., Georgiades, K., Green, J. G., Gruber, M. J.,... Merikangas, K. R. (2012). Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Archives of General Psychiatry*, 69, 372-380. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.160.
- Kirby, T. y Barry, A. E. (2012). Alcohol as a gateway drug: A study of US 12th graders. *Journal of School Health*, 82, 371-379. doi:10.1111/j.1746-1561.2012.00712.x.
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez, S. y Cadaveira, F. (2014). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. *Adicciones*, 26, 334-359.
- Marshall, E. J. (2014). Adolescent alcohol use: Risks and consequences. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 160-164. doi:10.1093/alcalc/agt180.
- Moral, M. V., Rodríguez, F. J. y Sirvent, C. (2006). Factores relacionados con las actitudes juveniles hacia el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas. *Psicothema*, 18, 52-58.
- Moss, H. B., Chen, C. M. y Yi, H. Y. (2014). Early adolescent patterns of alcohol, cigarettes, and marijuana polysubstance use and young adult substance use outcomes in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 51-62. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.12.011.
- Motos, P., Cortés, M. T., Giménez, J. A. y Cadaveira, F. (2015). Predictores del consumo semanal de alcohol y sus consecuencias asociadas en universitarios consumidores intensivos de alcohol. *Adicciones*, 27, 119-131. doi:10.20882/adicciones.700.
- Mundt, M. P. (2011). The impact of peer social networks on adolescents alcohol use initiation. *Academic Pediatrics*, 11, 414-421. doi:10.1016/j.acap.2011.05.005.
- Ortuño, J., Aritio, R. y Fonseca, E. (2017). Mental health difficulties in children and adolescents: The study of the SDQ in the Spanish National Health Survey 2011-2012. *Psychiatry Research*, 259, 236-242. doi:10.1016/j.psychres.2017.10.025.
- Ortuño, J., Fonseca, E., Paino, M. y Aritio, R. (2014). Prevalencia de síntomas emocionales y comportamentales en adolescentes españoles. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 7, 121-130. doi:10.1016/j.rpsm.2013.12.003.
- Pardo, A. y Ruiz, M. A. (2001). *SPSS 11. Guía para el análisis de datos*. Madrid: McGraw-Hill.
- Plan Nacional sobre Drogas (2011). *Encuesta sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias (ESTUDES) 2010*. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.
- Plan Nacional sobre Drogas (2013). *Plan de Acción sobre Drogas, España 2013-2016*. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Plan Nacional sobre Drogas (2018a). *Encuesta sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES) 2016-2017*. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Plan Nacional sobre Drogas (2018b). *Estrategia Nacional sobre Adicciones, 2017-2024*. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Prieto, G. y Delgado, A. R. (2010). Fiabilidad y validez. *Papeles del Psicólogo*, 31, 67-74.
- Rial, A., Golpe, S., Araujo, M., Braña, T. y Varela, J. (2017). Validación del Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) en población adolescente española. *Psicología Conductual*, 25, 371-386.
- Rial, A., Harris, S. K., Knight, J. R., Araujo, M., Gómez, P., Braña, T., ... Golpe, S. (2019). Validación empírica del CRAFFT Abuse Screening Test en una muestra de adolescentes españoles. *Adicciones*, 31, 160-169. doi:10.20882/adicciones.1105.
- Rosabal, E., Romero, N., Gaquín, K. y Hernández, R. A. (2015). Conductas de riesgo en los adolescentes. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 44, 218-299.
- Rothman, E., Dejong, W., Palfai, T. y Saitz, R. (2008). Relationship of age of first drink to alcohol-related consequences among college students with unhealthy

- alcohol use. *Substance Abuse*, 29, 33-41. doi:10.1300/J465v29n01_05.
- Sartor, C. E., Lynskey, M. T., Heath, A. C., Jacob, T. y True, W. (2007). The role of childhood risk factors in initiation of alcohol use and progression to alcohol dependence. *Addiction*, 102, 216-225. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01661.x.
- Sher, K. J., Walitzer, K. S., Wood, P. K. y Brent, E. E. (1991). Characteristics of children of alcoholics: Putative risk factors, substance use and abuse, and psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 427-448. doi:10.1037/0021-843X.100.4.427.
- Steketee, M., Jonkman, H., Berten, H. y Vettenburg, N. (2013). *Alcohol use among adolescents in Europe. Environmental research and preventive actions*. Holland, Utrecht: Verwey-Jonker Institute.
- Stueve, A. y O'Donnell, L. N. (2005). Early alcohol initiation and subsequent sexual and alcohol risk behaviors among urban youths. *American Journal of Public Health*, 95, 887-893. doi:10.2105/AJPH.2003.026567.
- Teixidó-Compañó, E., Sordo, L., Bosque-Prous, M., Puigcorbó, S., Barrio, G., Brugal, M. T.,... Espelt, A. (2019). Individual and contextual factors related to binge drinking among adolescents in Spain: a multilevel approach. *Adicciones*, 31, 41-. doi:10.20882/adicciones.975.
- Trim, R. S., Schuckit, M. A. y Smith, T. L. (2010). Predicting drinking onset with discrete-time survival analysis in offspring from the San Diego prospective study. *Drug and Alcohol Dependence*, 107, 215-220. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.10.015.
- Vargas-Martinez, A.M., Trapero-Bertran, M., Gil-Garcia, E. y Lima-Serrano, M. (2018). Impact of the Binge Drinking (BD) in adolescence. Are we doing it right? *Adicciones*, 30, 152-154. doi:10.20882/adicciones.1033.
- Winters, K. C., Stinchfield, R. D., Henly, G. A. y Schwartz, R. H. (1990). Validity of adolescent self-report of alcohol and other drug involvement. *International Journal of the Addictions*, 25, 1379-1395. doi:10.3109/10826089009068469.
- Xunta de Galicia. (2010). *Plan de Trastornos Adictivos de Galicia 2011-2016*. Santiago de Compostela, España: Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia. Recuperado de http://xuventude.xunta.es/uploads/docs/Observatorio/Plan_de_trastornos_adictivos_de_Galicia_2011-2016.pdf.
- Yu, J. y Williford, W. R. (1992). The age of alcohol onset and alcohol, cigarette, and marijuana use patterns: An analysis of drug use progression of young adults in New York State. *International Journal of the Addictions*, 27, 1313-1323. doi:10.3109/10826089209047353.
- Yuan, M., Cross, S. J., Loughlin, S. E. y Leslie, F. M. (2015). Nicotine and the adolescent brain. *The Journal of Pshysiology*, 593, 3397-3412. doi:10.1113/JP270492.
- Zeigler, D. W., Wang, C. C., Yeast, R. A., Dickinson, B. D., McCaffree, M. A., Robinowitz, C. B. y Sterling, M. L. (2005). The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students. *Preventive Medicine*, 40, 23-32. doi:10.1016/j.ypmed.2004.04.044.

Tipos de violencia en la infancia que inciden en el abuso y dependencia de cannabis entre adolescentes: una revisión sistemática y metaanálisis

Influence of the type of childhood violence on cannabis abuse and dependence among adolescents: a systematic review and meta-analysis

MARTÍNEZ-MOTA LUCÍA*, JIMÉNEZ-RUBIO GRACIELA*, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ OLIVIA TANIA*,**, PÁEZ-MARTÍNEZ NAYELI*,***.

* Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calzada México Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, CP 14370, Ciudad de México, México.

** Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Comisionada en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calzada México Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, CP 14370, Ciudad de México, México.

*** Sección de Posgrado e Investigación. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional. Plan de San Luis y Díaz Mirón, Col. Santo Tomás, Miguel Hidalgo, CP 11340, Ciudad de México, México.

Resumen

El uso recreativo de cannabis ha incrementado en todo el mundo, principalmente en la población adolescente. Se ha propuesto que la adversidad en la infancia contribuye al consumo de esta droga. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue analizar el efecto de diferentes tipos de violencia en la infancia sobre el consumo de cannabis en la adolescencia. Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos (PubMed, Science Direct, Web of Science, Ovid y CONRICyT) usando los términos de búsqueda: ((“Cannabis” OR “Marijuana Smoking” OR “Marijuana Abuse”) AND (“Child Abuse” OR “Domestic Violence” AND “Adolescent”)), considerando todos los artículos publicados hasta el 3 de noviembre de 2017. Se calcularon los Odds Ratio (OR) del consumo de cannabis en adolescentes, para los diferentes tipos de abuso infantil, así como sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se identificaron seis estudios, que incluyeron 10 843 adolescentes de uno u otro sexo. La asociación entre la violencia y el abuso/dependencia de cannabis en la adolescencia mostró los siguientes valores: abuso físico (OR: 1,58, IC 95% [1,01–2,46]), abuso sexual (OR: 2,35, IC 95% [1,64–3,35]), y ser testigo de violencia (OR: 3,22, IC 95% [0,63–16,54]). Los resultados muestran que el abuso sexual o físico durante etapas tempranas de la vida aumenta el riesgo de consumo de cannabis en la adolescencia. Los estudios que evaluaron otras formas de violencia fueron escasos. Los resultados destacan la importancia de diseñar programas integrales para reducir el uso y dependencia de cannabis mediante estrategias enfocadas a la prevención de la violencia en la infancia.

Palabras clave: Uso de cannabis; Abuso infantil; Infancia; Adolescencia; Violencia.

Abstract

The use of cannabis for recreational purposes has increased worldwide, and the proportion of cannabis users in the adolescent population is high. Susceptibility to cannabis use involves various factors, including childhood adversity; however, the effects of different types of violence on cannabis use have not been evaluated. The aim of this review was to analyze the effects of different types of violence on cannabis use in adolescence. We searched electronic databases (PubMed, Science Direct, Web of Science, Ovid and CONRICyT) using the following algorithm: ((“Cannabis” OR “Marijuana Smoking” OR “Marijuana Abuse”) AND (“Child Abuse” OR “Domestic Violence” AND “Adolescent”)), considering all articles published up to November 3th, 2017. Odds ratios (ORs) were calculated for the effects of experiencing different types of violence during childhood on cannabis use. Six studies, which represented 10 843 adolescents of both sexes, were ultimately included in the systematic review and meta-analysis. Three types of early-life adversity were associated with cannabis abuse/dependence: physical abuse (OR: 1.58, 95% CI [1.01–2.46]), sexual abuse (OR: 2.35, 95% CI [1.64–3.35]), and witnessing violence (OR: 3.22, 95% CI [0.63–16.54]). The results indicated that two specific types of child maltreatment, sexual and physical abuse, were critical factors affecting vulnerability to cannabis use in adolescence. The number of studies examining other types of violence was limited. The results highlighted the importance of enhancing efforts to prevent violence, particularly sexual abuse, as part of integral programs designed to prevent cannabis abuse and dependence.

Keywords: Cannabis abuse; Child abuse; Childhood; Adolescents; Violence.

Recibido: Octubre 2017; Aceptado: Abril 2018.

Enviar correspondencia a:

Nayeli Páez-Martínez. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Plan de San Luis y Díaz Mirón, Col. Santo Tomás, Miguel Hidalgo, CP 11340, Ciudad de México. México. Email: nayepam@yahoo.com.mx

El uso de cannabis con fines lúdicos ha aumentado a nivel mundial (United Nations Office on Drugs and Crime, 2015). En 1990 se reportaron once millones de casos de dependencia en todo el mundo, cifra que creció a trece millones en 2010 (Degenhardt et al., 2013). Podemos mencionar, por ejemplo, tasas de prevalencia para el uso de cannabis en la población general, de 15,2% en la República Checa y de 13,7% en los Estados Unidos (Villatoro-Velázquez et al., 2012; United Nations Office on Drugs and Crime, 2015). De manera notable, la proporción de usuarios de cannabis en la población adolescente es particularmente elevada. La encuesta *Youth Risk Behavior Survey* (Encuesta sobre Conductas de Riesgo en la Juventud) de Estados Unidos reportó que, en estudiantes de preparatoria con edades entre 14 y 18 años, hubo un incremento en la tasa de prevalencia, pasando de 19,7% en 2007 a 23,4% en 2013 (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2015).

En la adolescencia se observa un aumento en la conducta social, la toma de riesgos y la búsqueda de novedad. Este periodo de vida es crítico para el desarrollo cerebral, puesto que aumenta la velocidad y eficiencia de la comunicación entre neuronas, mediante mecanismos como la poda neuronal y el aumento de la mielinización (Spear, 2000; Spear, 2013). Se ha reportado que el uso de cannabis durante esta etapa de la vida puede causar alteraciones en la remodelación de la corteza cerebral y las conexiones neuronales, con la subsecuente alteración de la conducta (de la Fuente et al., 2015). Los usuarios de cannabis que inician el consumo durante la adolescencia tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones en la memoria, la fluidez verbal, la toma de decisiones y la flexibilidad cognitiva (de la Fuente et al., 2015); además, el consumo crónico puede llevar a un deterioro de la inteligencia general, la memoria de corto plazo, las funciones ejecutivas, el juicio y la impulsividad motora (Meier et al., 2012; Ramaekers et al., 2006). De manera adicional, las consecuencias sociales derivadas del abuso de cannabis, durante la adolescencia tardía, se asocian con un desempeño académico deficiente y una carencia de oportunidades para obtener un empleo estable y construir una familia (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2015).

Es importante hacer notar que el riesgo de iniciar el uso de cannabis y desarrollar dependencia difiere entre individuos. La etiología de estas diferencias involucra una combinación de factores biológicos, genéticos y medioambientales que pueden incrementar la vulnerabilidad (Buisman-Pijlman et al., 2014). Asimismo, el desarrollo de conductas de riesgo, tales como el uso y desarrollo de dependencia de cannabis, se han asociado con eventos que ocurren durante estados tempranos del desarrollo (es decir, la niñez y la adolescencia temprana) (Benjet, Borges y Medina-Mora, 2010). Esta es la razón primordial por la

cual las intervenciones diseñadas para prevenir el uso de drogas deben enfocarse en los niños.

La adversidad en la infancia es altamente prevalente en todo el mundo (38,4% a 39,1%) e incluye: el abuso físico, el abuso sexual, la negligencia, la pobreza y la pérdida o separación de los padres (World Health Organization, 2016); además, los factores adversos se han asociado con un aumento en el riesgo para desarrollar desórdenes psiquiátricos (Kessler et al., 2010). El análisis de los datos estratificados por el tipo de adversidad muestra que la disfunción familiar y los abusos que causan daño corporal (por ejemplo, el abuso físico) son los predictores más robustos y confiables de psicopatologías en etapas posteriores de la vida, tales como el abuso de sustancias y los trastornos externalizados (Benjet et al., 2010). El impacto de la adversidad a lo largo de la vida puede ser explicado por diferentes mecanismos, como la desregulación del sistema de estrés que produce alteraciones estructurales en el cerebro (Benjet et al., 2010), los mecanismos inadecuados de afrontamiento (Folkman y Lazarus, 1988; Folkman, Lazarus, Gruen y DeLongis, 1986) o la regulación emocional deficiente (Zimmermann et al., 2017).

Los niños están expuestos a la violencia en diferentes ámbitos, tanto en la comunidad, en la familia, como a través de los medios de comunicación (Osofsky, 1999). Esta exposición puede ocurrir de manera directa, en forma de victimización; o indirectamente, al presenciar algún tipo de violencia (Foster y Brooks-Gunn, 2009). La exposición a la violencia en la infancia resulta en índices más altos de desórdenes por estrés postraumático, depresión y problemas conductuales (Jester, Steinberg, Heitzeg y Zucker, 2015). Además, es un factor de riesgo para el desarrollo de abuso de sustancias en la adultez (Odds Ratio (OR) 2,84, IC 95% [1,53–5,26]) (Benjet et al., 2010; Jester et al., 2015; Kuhar, 2012). De manera similar, el abuso sexual grave durante la infancia, se ha relacionado con un aumento en el riesgo para el abuso/dependencia al alcohol (OR 3,3, IC 95% [1,7-6,6]), o el abuso/dependencia a otras drogas (OR 5,1, IC 95% [2,5-10,2]) en la edad adulta temprana (Fergusson, Horwood y Lynskey, 1996). Así mismo, la historia de maltrato durante la infancia (incluyendo el abuso sexual, el abuso físico, el abuso emocional y la negligencia) se describe como un predictor importante del consumo de cannabis en adultos jóvenes (Vilhena-Churchill y Goldstein, 2014). A pesar de estos importantes hallazgos, no se cuenta con una evaluación sistemática que permita analizar de manera específica el tipo de violencia en la infancia y su impacto sobre el uso de cannabis en la adolescencia. Por lo anterior, el principal objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue examinar la relación entre la exposición a varios tipos de violencia en la infancia y el abuso o dependencia a cannabis en la adolescencia, además de determinar los principales factores de riesgo.

Metodología

Tipos de estudios

Se incluyeron todos los estudios (casos y controles, estudios transversales y estudios longitudinales) que abordaron la relación entre la exposición a la violencia en la infancia y el uso de cannabis en la adolescencia. El abuso en la infancia (o violencia en la infancia) fue definido como la violencia perpetrada por los padres, los cuidadores primarios o los miembros de la comunidad. El abuso físico fue evaluado mediante preguntas respecto a ser golpeado, pateado, estrangulado, o atacado con una pistola, un cuchillo o con alguna otra arma, por cualquier persona; o respecto a haber sido golpeado por los padres hasta dejar daños corporales visibles. El abuso sexual fue definido y clasificado de acuerdo con distintos grados de aproximación sexual entre el adulto y el niño, y evaluado con preguntas acerca de episodios sin contacto físico (incluyendo posturas indecentes, masturbación pública, propuestas sexuales), o incidentes que involucraron intención de contacto, o relaciones sexuales consumadas. El ser testigo de violencia fue definido por la exposición a la violencia dirigida contra otro miembro de la familia o cualquier persona, y en cualquier ambiente (casa o comunidad). Este tipo de violencia fue evaluado con preguntas acerca de haber presenciado bofetadas, golpes, patadas, o sujeción forzada entre los padres, o el haber presenciado amenazas hacia cualquier persona con un cuchillo, una pistola o alguna otra arma. La adolescencia fue definida como el periodo de vida entre los 12 y 17 años. El uso (o abuso) de cannabis incluyó todas las formas de consumo, abarcando el uso en una sola ocasión, el uso no frecuente o intermitente, o el uso crónico. Se excluyeron todos los estudios en los cuales el consumo de cannabis no se reportó en la adolescencia o se experimentó vía prenatal.

Participantes

Tomamos en cuenta a los adolescentes que fueron incorporados a las muestras de estudios nacionales, y cuyos datos fueron sometidos a diferentes tipos de análisis, de acuerdo con el objetivo del estudio original. Todos los participantes dieron su consentimiento informado previo al inicio de la entrevista y en todos los reportes se mencionó que los Comités de Evaluación Institucional aprobaron los respectivos estudios.

Tipos de exposición

Se incluyeron todos los trabajos que analizaron la exposición de todos los tipos de violencia hacia los niños y que fue perpetrada por adultos.

Evaluación de resultados

El desenlace principal fue el uso o abuso de cannabis durante la adolescencia; además, donde fue posible, se realizó un análisis considerando las diferencias por sexo de los participantes.

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

La identificación de los artículos se realizó a través de la exploración en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE), Science Direct, Web of Science, Ovid (MEDLINE), y CONRICyT (Consortio Nacional de Recursos de Información Científica y Tecnológica-México). Incluimos todos los trabajos que se llevaron a cabo antes del 3 de noviembre de 2017 y que se obtuvieron con la búsqueda a través de los siguientes términos y operadores booleanos: ((«Cannabis» OR «Marijuana Smoking» OR «Marijuana Abuse») AND («Child Abuse» OR «Domestic Violence» AND «Adolescent»)). Los términos de búsqueda para Cannabis fueron: Marihuana; Marijuana; Hashish; Cannabis sativa. Los términos para el abuso de marihuana incluyeron: *Cannabis-related Disorder*; *Cannabis Abuse*; *Marijuana Dependence*; *Marihuana Abuse*; *Hashish Abuse*. Los términos para fumar marihuana fueron: *Marihuana Smoking*; *Hashish Smoking*; *Cannabis Smoking*. El abuso infantil tuvo como sinónimos: *Abuse, Child*; *Child Mistreatment*; *Mistreatment, Child*; *Child Maltreatment*; *Maltreatment, Child*; *Child Neglect*; *Neglect, Child*. Los términos para la violencia doméstica incluyeron: *Violence, Domestic*; *Family Violence*; *Violence, Family*. No hubo restricciones respecto al idioma o el estado de la publicación.

Búsqueda a través de otras fuentes

Las listas de referencias de todos los artículos en texto completo fueron revisadas para identificar nuevos estudios, los cuales no se obtuvieron a través de las bases de datos.

Recopilación de datos

Dos autores realizaron, de manera independiente, la revisión de los títulos, los resúmenes y los textos completos potencialmente relevantes; todo esto de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Los desacuerdos se resolvieron a través de una discusión o mediante la consulta con un tercer juez (Figura 1).

Se diseñó un formato para extraer la información relevante de cada uno de los artículos. Los datos obtenidos abarcaron: el nombre del primer autor, el año de publicación, el tipo de estudio, los datos de los participantes, el tamaño de la muestra, el tipo de abuso en la infancia, el uso de cannabis en la adolescencia, los hallazgos de los estudios, y los ORs. En primera instancia, los hallazgos más importantes se sintetizaron de forma descriptiva, y posteriormente se consideró la factibilidad para realizar un metaanálisis.

Estadística

En los estudios de casos y controles y los estudios transversales la medición de los efectos y la evaluación de la heterogeneidad de los OR con IC 95% fueron calculados considerando desenlaces dicotómicos (por ejemplo, uso de cannabis *vs* no uso de cannabis). Para los estudios lon-

gitudinales (por ejemplo, cohortes) fue calculado el riesgo relativo. Los resultados de los análisis se presentan como diagramas de bosque.

La heterogeneidad estadística de cada metaanálisis fue evaluada usando I^2 y χ^2 , así como los valores de P. Consideramos que existía heterogeneidad importante si los valores de I^2 fueron mayores del 50%. Los datos se analizaron usando modelos de efectos aleatorios o de efectos fijos según correspondiera.

Síntesis de datos

Los datos se analizaron usando el *Review Manager Software* (RevMan) en su versión 5.3.

Resultados

La búsqueda de la literatura aportó 190 artículos, de los cuales 13 fueron eliminados por estar duplicados. De los 177 restantes, 135 fueron excluidos a partir de la lectura de los resúmenes. Se realizó la lectura de 42 textos completos, de los cuales 36 fueron eliminados y únicamente 6 artículos cumplieron en su totalidad con los criterios de inclusión descritos en los métodos (Figura 1).

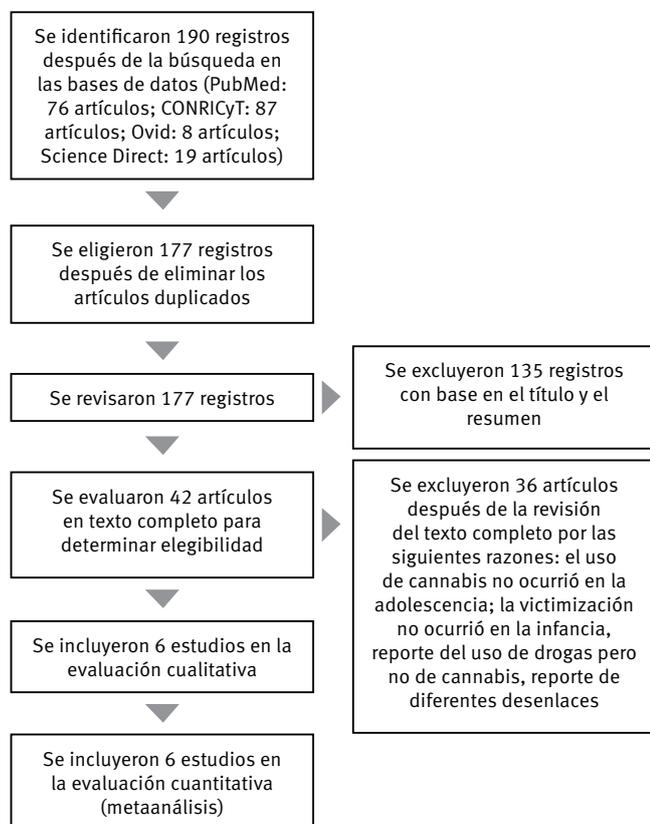


Figura 1. Diagrama de flujo de la identificación y selección de los estudios para la revisión sistemática.

Descripción de los estudios

La búsqueda en las bases de datos incluyó todos los tipos de violencia, no obstante, únicamente seis artículos informaron las frecuencias de casos de individuos con exposición a la violencia (abuso sexual, abuso físico, y ser testigo de violencia) durante la infancia y uso o abuso de cannabis en la adolescencia. Cinco estudios fueron diseños de cohorte, pero con evaluaciones transversales efectuadas en periodos concretos de la vida de los participantes (Dubowitz et al., 2016; Duncan et al., 2008; Fergusson y Horwood, 1998; Fergusson y Lynskey, 1997; Sartor et al., 2015), mientras que el estudio de Kilpatrick et al. (2000) fue desarrollado a partir de una muestra probabilística derivada de la *National Household Survey* (Encuesta Nacional en Hogares). Los estudios conducidos por Fergusson y Horwood (1998) y Fergusson y Lynskey (1997), fueron desarrollados a partir de la misma muestra; sin embargo, para los fines de esta revisión sistemática, los datos fueron tratados de forma independiente ya que son resultado de diferentes tipos de violencia (Tabla 1). Los estudios de cohorte reportaron varias evaluaciones de seguimiento, pero no fueron comparables entre estudios, por lo que, para fines del metaanálisis consideramos únicamente los datos transversales.

Los estudios realizados por Fergusson y Horwood (1998), y Fergusson y Lynskey (1997) fueron desarrollados en Nueva Zelanda (Fergusson, Horwood, Shannon, y Lawton, 1989), en tanto que los trabajos de Kilpatrick et al. (2000), Duncan et al. (2008), Sartor et al. (2015) y Dubowitz et al. (2016) tuvieron lugar en los Estados Unidos.

Tres estudios analizaron la exposición a la violencia en la infancia y las características del abuso mediante entrevistas estructuradas o cuestionarios (Dubowitz et al., 2016; Fergusson y Horwood, 1998; Fergusson y Lynskey, 1997). Por su parte, Dubowitz et al. (2016) recopiló datos a partir de varias fuentes: informes de los Servicios de Protección al Menor, y posteriormente, de entrevistas a los padres y los niños. Un estudio recopiló la información mediante una entrevista telefónica diseñada por los autores (Kilpatrick et al., 2000), mientras que dos estudios investigaron vía telefónica las características del abuso con la *Semi-structured Assessment for the Genetics of Alcoholism* (SSAGA; Evaluación Semiestructurada para el Estudio de la Heredabilidad del Alcoholismo) (Duncan et al., 2008; Sartor et al., 2015) (Tabla 2). Por lo tanto, los estudios analizados en esta revisión reportaron una variedad de métodos para la obtención de la información relativa a los diferentes tipos de violencia.

Cuatro estudios identificaron que los participantes sufrieron abuso físico (Dubowitz et al., 2016; Duncan et al., 2008; Fergusson y Lynskey, 1997; Kilpatrick et al., 2000), mientras que el de Dubowitz et al. (2016) informó además sobre otras formas de abuso, tales como negligencia y abuso emocional. Con excepción del reporte de Fergusson y Lynskey (1997), todos los artículos mostraron información

Tabla 1. Características de los estudios epidemiológicos de la exposición infantil a la violencia sobre el uso, consumo o dependencia a cannabis.

Autores, año	País	Estudio	TE	Definición de exposición	Instrumento/Evaluación	Resultado/Diagnóstico	Tamaño de la muestra/ Datos demográficos	Edad de exposición	Edad durante la evaluación	Estimación/Nota
Fergusson y Lynskey, 1997	NZ	CHDS	T	AF	E C-a-C, E, C	Abuso o dependencia de Cannabis DSM-IV	N = 1265 Hombres y mujeres	<16 años	<18 años	Tasa de abuso de sustancias por grado de violencia ejercida por los padres
Fergusson y Horwood, 1998	NZ	CHDS	T	AI AS	E C-a-C, E, C	Abuso o dependencia de Cannabis DSM-IV	N = 1265 Hombres y mujeres	<16 años	<18 años	Tasa de abuso de sustancias por grado de violencia entre los padres
Kilpatrick et al., 2000	EE.UU	NSA	T	AGF AGS TV	ET estructurada	Abuso o dependencia de Cannabis DSM-IV	N = 3907 Hombres y mujeres	Año anterior	12-17 años	AF: OR 4,84 AS: OR 3,80 TV: OR 8,42 IC 95% no informados
Duncan et al., 2008	EE.UU	VETR	T	AS AF	ET-SSAGA	Abuso o dependencia de Cannabis DSM-IV	N = 819 Hombres y mujeres	<16 años	Adolescentes o adultos jóvenes	RR 2,16 (IC 95% 1,48-3,16)
Sartor et al., 2015	EE.UU	MOAFTS MOFAM	T	AS	ET-SSAGA	Abuso o dependencia de Cannabis DSM-IV	N = 4150 Mujeres, gemelos y hermanos	<16 años	18-29 años	Europeo Americano RR 1,57 (IC 95% 1,37-1,79) Afroamericano RR 2,52 (IC 95% 1,52-4,18)
Dubowitz et al., 2016	EE.UU	LONG-SCAN	T	AS AF N ME	MMCS	Respuesta dicotómica: No uso de cannabis o uso de cannabis	N = 702; 332 hombres y 370 mujeres	Desde el nacimiento hasta los 18 años	18 años	ME: OR 1,32 (IC 95% 0,98-1,78) N: OR 0,78 (IC 95% 0,49-1,25)

Nota. NZ: Nueva Zelanda; EE.UU: Estados Unidos; CHDS: *Christchurch Health & Development Study* (Estudio de Salud y Desarrollo en Christchurch); NSA: *National Survey of Adolescents* (Encuesta Nacional en Adolescentes); VETR: *The Vietnam Era Twin Registry* (Registro de Gemelos de la Era de Vietnam; registros de descendencia); MOAFTS: *Missouri Adolescent Female Twin Study* (Estudio de Gemelas Adolescentes de Missouri); MOFAM: *Missouri Family Study* (Estudio de Familias en Missouri); LONGSCAN: *Longitudinal Studies of Child Abuse and Neglect* (Estudios Longitudinales sobre el Abuso y Negligencia en la Infancia); E C-a-C: Evaluación cara-a-cara, para padres e hijos; obtenido de Fergusson et al., 1989; TE: Tipo de estudio; T: Evaluación transversal; E: Entrevista; C: Cuestionario; AF: Abuso físico; AI: Abuso intrafamiliar; AS: Abuso sexual; AGF: Agresión Física; AGS: Agresión sexual; TV: Testigo de violencia; N: Negligencia; ME: Maltrato emocional; SSAGA: *Semi-structured Assessment for the Genetics of Alcoholism* (Evaluación Semiestructurada para el Estudio de la Heredabilidad del Alcoholismo); ET: Entrevista telefónica; MMCS: *Maltreatment Coding Scheme* (Programa de Codificación del Maltrato) versión modificada de Barnett et al., 1993; DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 4a edición. OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo.

sobre la ocurrencia de abuso sexual a niños; sin embargo, solo cuatro artículos proporcionaron datos para integrar al análisis estadístico. A su vez, dos artículos mostraron datos de la exposición indirecta a la violencia, es decir, cuando los niños fueron testigos de encuentros violentos entre padres, parejas, etc. (Fergusson y Horwood, 1998; Kilpatrick et al., 2000). Duncan et al. (2008) y Kilpatrick et al. (2000) incluyeron en su entrevista tres y seis preguntas, respectivamente, relacionadas al abuso sexual. El número de preguntas sobre el abuso físico fluctuó entre tres y diez. Respecto a la exposición indirecta a la violencia (ser testigo), Kilpatrick et al. (2000) hicieron una pregunta general, mientras que Fergusson y Horwood (1998) indagaron las características de este tipo de abuso (*i.e.*, exploración a profundidad sobre el tipo y frecuencia de los incidentes) mediante ocho preguntas. Dubowitz y colaboradores (2016) siguieron el protocolo del proyecto *Longitudinal Studies of Child Abuse and Neglect* (LONGSCAN; Estudios Longitudinales sobre

el Abuso y Negligencia en la Infancia) (English, Bangdiwala y Runyan, 2005; Runyan et al., 1998) que consistió en obtener datos de cinco formas de abuso, a partir de reportes del Servicio de Protección al Menor, así como de entrevistas a los padres y los niños, que fueron categorizadas de acuerdo con el *Maltreatment Coding Scheme* (MMCS; Programa de Codificación del Maltrato) (Barnett, Manly y Cicchetti, 1993) (Tabla 1).

Para la obtención del desenlace o resultado principal -abuso o dependencia a cannabis- se preguntó sobre el consumo en cualquier momento antes de los 18 años, o durante el año que precedió a la entrevista. Aunque esta evaluación se llevó a cabo por métodos heterogéneos (Tabla 2), los estudios coincidieron en el uso de los criterios diagnósticos para el Desorden por Abuso de Sustancias, establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su versión 4 (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994), como fundamento para la

Tipos de violencia en la infancia que inciden en el abuso y dependencia de cannabis entre adolescentes:
una revisión sistemática y metaanálisis

Tabla 2. Ítems usados para definir abuso en la infancia y abuso o dependencia a cannabis.

Autores/año	Tipo de Exposición a la violencia	Ítems para establecer la exposición a la violencia	Resultado/criterios diagnóstico para el abuso/dependencia de cannabis
Fergusson y Lynskey 1997	AF	A los sujetos se les preguntaba acerca de: <ul style="list-style-type: none"> — Ser golpeado con frecuencia — Ser golpeado en la cabeza, con los puños — Ser golpeado con frecuencia con un bastón, cinturón o un objeto similar — Ser golpeado en la cabeza o el cuerpo con un bastón, cinturón o un objeto similar — Recibir una golpiza severa — Ser pateado, asfixiado o estrangulado — Ser encerrado en un armario o cobertizo — Ser quemado o herido como resultado del abuso físico. 	CIDI DSM-IV
Fergusson y Horwood 1998	AI (ser testigo de violencia)	Reportar ser testigo de violencia intraparental: <ul style="list-style-type: none"> — Amenazar con golpear o arrojar algo a la pareja — Agarrar o empujar a la pareja — Abofetear, golpear o dar un puñetazo a la pareja — Lanzar, golpear o romper algo — Patear a la pareja — Estrangular a la pareja — Amenazar a la pareja con un cuchillo, pistola u otra arma — Insultar o criticar a la pareja — Al menos uno de los anteriores. 	CIDI DSM-IV
	AF	Ítems referidos en Fergusson y Lynskey, 1997	
	AS	Ítems referidos en Fergusson et al., 1996 Entrevista cara-a-cara, en la que se preguntó a los participantes acerca de la ocurrencia de abuso sexual antes de los 16 años. Las preguntas establecieron 15 actividades sexuales incluyendo: 1) episodios sin contacto (exhibición indecente, masturbación en espacio público, recibir proposiciones sexuales indecentes o sugerencias obscenas); 2) Incidentes que involucraron contacto sexual, tales como caricias sexuales, contacto genital, e intentos por ser desvestido; 3) incidentes que involucren el intento o la consumación de sexo oral, anal o vaginal.	
Kilpatrick et al., 2000	AS	Cuestionario <ul style="list-style-type: none"> — ¿Alguna vez algún hombre o niño puso su órgano sexual dentro de tus partes sexuales, dentro de tu ano o dentro de tu boca, cuando no querías que lo hiciera? — ¿Alguna vez alguien, hombre o mujer, puso sus dedos u objetos dentro de tus partes sexuales o dentro de tu ano, cuando no querías que lo hiciera? — ¿Alguna vez alguien, hombre o mujer, puso su boca en tus partes sexuales, cuando no querías que lo hiciera? — ¿Alguna vez alguien, hombre o mujer, tocó tus partes sexuales, cuando no querías que lo hiciera? — ¿Alguna vez alguien te hizo tocar sus partes privadas cuando no querías hacerlo? [Para niños] ¿Alguna vez alguna mujer o niña puso tus partes sexuales en su boca o dentro de su cuerpo, cuando no querías que lo hiciera?	Entrevista estructurada basada en el DSM-IV
	AF	Cuestionario: <ul style="list-style-type: none"> — ¿Alguna vez una persona –incluyendo miembros de la familia o amistades– te ha atacado con una pistola, un cuchillo u otra arma, sin importar cuándo ocurrió o si lo reportaste o no? — ¿Alguna vez una persona –incluyendo miembros de la familia o amistades– te ha atacado sin arma alguna, pero pensaste que te iba a matar o lesionar gravemente? — ¿Alguna vez una persona –incluyendo miembros de la familia o amistades– te ha amenazado con una pistola o un cuchillo, pero no llegó a disparar o a cortarte? — ¿Alguna vez una persona –incluyendo miembros de la familia o amistades– te han dado una paliza, atacado, o golpeado con algo como un palo, una porra, o una botella, con tanta fuerza que te causó mucho daño? — ¿Alguna vez una persona –incluyendo miembros de la familia o amistades– te ha dado una golpiza con sus puños, con tanta fuerza que te causó mucho daño? — Las familias tienen diferentes formas de castigar a los jóvenes si piensan que hacen algo mal. Algunas familias azotan a los jóvenes como una forma de castigo. ¿Alguno de tus padres, o adulto a cargo de ti, te dio una paliza tan fuerte que tuviste que ver a un médico porque estabas muy mal? — ¿Alguna vez uno de tus padres u otro cuidador te ha dado una nalgada con tanta fuerza que te dejó marcas, moretones, cortes o ronchas? — ¿Alguna vez uno de tus padres u otro cuidador te ha quemado, cortado o atado como manera de castigarte? — Los adolescentes que contestaron de manera afirmativa a cualquiera de dichas preguntas fueron clasificados como sujetos que experimentaron AGF. 	

Duncan et al., 2008	AF	Se consideró que una persona experimentó AF durante su infancia (6-12 años) cuando: a) reportó AF antes de la edad de 16 años en la entrevista sobre eventos traumáticos, b) contestó "sí" a "¿Cuando tenías entre 6 y 12 años, algún adulto te causó daño físico o te lesionó a propósito?" c) reportó "con frecuencia" "recibir puñetazos o ser golpeado con un cinturón, palo u otro objeto similar por parte de su madre o padre".	Entrevista estructurada basada en el DSM-IV. Diagnóstico de abuso, cuando la persona reportó cualquier de los cuatro abusos de cannabis según el DSM-IV. Dependencia, si la persona reportó tres o más de los siete síntomas de dependencia a cannabis, incluyendo abstinencia.
	AS	Se consideró que ocurrió AS cuando una persona reportó haber sido: a) violado o b) experimentado AS antes de la edad de 16 años o c) forzado a tener sexo antes de la edad de 16 años.	
Sartor et al., 2015	AS	Primer cuestionario: Reporte de haber sido violado o abusado sexualmente antes de los 15 años Segundo cuestionario: ¿Alguna persona te ha obligado a tener sexo antes de que tuvieras 15 años? Tercer cuestionario: Antes de que cumplieras los 16 años, ¿algún miembro de tu familia te forzó a tener contacto sexual? Antes de que cumplieras los 16 años, ¿alguna persona (que no era de la familia) que tenía 5 o más años que tú, te forzó a tener contacto sexual?	Entrevista semiestructurada basada en el DSM-IV. Personas que reportaron uno o más de los síntomas de abuso o dependencia a cannabis.
Dubowitz et al., 2016	AS	A los sujetos se les preguntó acerca de: Exposición, explotación, abuso o penetración.	Respuesta dicotómica: Ningún uso de cannabis o uso de cannabis.
	AP	Si alguna vez han sido golpeados en: Cabeza, torso, nalgas o extremidades. Si alguna vez han sido: Sacudidos con violencia, estrangulados, quemados.	

Nota. AF: Abuso físico; AS: Abuso sexual; AI: Abuso intraparental; CIDI: *Composite International Diagnostic Interview* (Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta). DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4a edición (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición).

elaboración de sus cuestionarios. Dos estudios utilizaron la WHO-CIDI (World Health Organization Composite International Diagnostic Interview; Cottler y Compton, 1993), que es de tipo 'cara-a-cara', y otros tres trabajos emplearon entrevistas telefónicas. Por su parte, Dubowitz et al. (2016), identificó el uso de cannabis por medio de una pregunta dicotómica realizada a los participantes a las edades de 12, 14, 16 y 18 años. Cuando ellos respondieron afirmativamente, entonces fueron cuestionados acerca de la frecuencia de uso (frecuente u ocasional).

El análisis de los posibles sesgos en la investigación mostró que el estudio de Kilpatrick et al. (2000) seleccionó una muestra representativa de la comunidad, mientras que los otros cinco estudios no hicieron una selección aleatoria de la muestra. Dado que la mayoría de los estudios fueron cohortes, no se establecieron procedimientos de ocultación o cegado, de hecho, en estos estudios de seguimiento la población fue evaluada en repetidas ocasiones, culminando con la investigación cuando los participantes alcanzaron la edad de 18 años. Los autores de los seis artículos reportaron la tasa de deserción de los participantes, aunque, destacaron un nivel aceptable de cumplimiento de los participantes para asistir a las entrevistas 'cara-a-cara' o contestar las llamadas telefónicas. El rango de edad a la que ocurrió el abuso fue descrito en todos los reportes: cuatro estudios informaron que los participantes tenían menos de 16 años cuando se llevó a cabo el hecho, uno informó que el abuso se presentó el año anterior a la evaluación, y otro documentó que el abuso sucedió entre el nacimiento y los 18 años. El periodo en el

cual se efectuó la evaluación del desenlace varió entre estudios, con excepción de las investigaciones de Fergusson y Horwood (1998), y Fergusson y Lynskey (1997), que se llevaron a cabo con la misma población. La validez de las evaluaciones a través de una entrevista telefónica fue un motivo de preocupación entre los investigadores, ya que los mismos autores reconocen que no tienen evidencia de una comparación de sus resultados contra otros de la literatura, obtenidos mediante procedimientos diferentes (Kilpatrick et al., 2000). A su vez, se desconoce si los adolescentes fueron veraces al informar sobre sus antecedentes de abuso y hábitos de consumo de cannabis durante la entrevista telefónica (Kilpatrick et al., 2000; Duncan et al., 2008; Sartor et al., 2015). En general, se observó un nivel de sesgo alto entre los estudios analizados, derivado de la variabilidad de los procedimientos de muestreo y evaluación del desenlace, así como por la posible modulación de otras variables que podrían incidir en el desenlace, tales como, la presencia de comorbilidades psiquiátricas o el abuso de sustancias distintas a cannabis.

Población estudiada

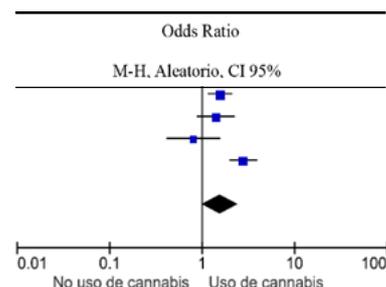
Obtuvimos un total de 10 843 participantes (3 395 hombres y 7 448 mujeres) a partir de los seis estudios seleccionados. Efectuamos el metaanálisis con el número de casos de individuos expuestos a la violencia y que consumieron o no cannabis, así como el número de sujetos que no estuvieron expuestos a la violencia, y que consumieron o no cannabis. Los tipos de violencia analizados fueron el abuso sexual, el abuso físico y ser testigo de violencia.

Tipos de violencia en la infancia que inciden en el abuso y dependencia de cannabis entre adolescentes:
una revisión sistemática y metaanálisis

A

Estudio o subgrupo	Abuso físico		No abuso físico		Ponderaciones	Odds Ratio M-H, Aleatorio, CI 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Dubowitz et al., 2016	226	389	147	313	28,6%	1,57 [1,16; 2,11]
Duncan et al., 2008	30	105	158	714	24,4%	1,41 [0,89; 2,23]
Fergusson y Lynskey, 1997	11	111	110	914	19,3%	0,80 [0,42; 1,55]
Kilpatrick et al., 2000	83	940	64	1912	27,7%	2,80 [2,00; 3,91]
Total (IC 95%)	1545		3853		100,0%	1,58 [1,01; 2,46]
Eventos totales	350		479			

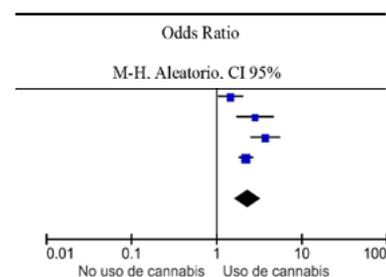
Heterogeneidad: $Tau^2 = 0,16$; $Chi^2 = 14,32$, gl = 3 (P = 0,002); $I^2 = 79\%$
Test para el efecto global: Z = 1,99 (P = 0,05)



B

Estudio o subgrupo	Abuso sexual		No abuso sexual		Ponderaciones	Odds Ratio M-H, Aleatorio, CI 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Dubowitz et al., 2016	118	196	258	506	25,8%	1,45 [1,04; 2,03]
Duncan et al., 2008	30	70	158	749	20,0%	2,81 [1,69; 4,65]
Kilpatrick et al., 2000	35	327	112	3580	23,6%	3,71 [2,49; 5,53]
Sartor et al., 2015	406	589	1790	3561	30,6%	2,20 [1,82; 2,64]
Total (IC 95%)	1182		8396		100,0%	2,35 [1,64; 3,35]
Eventos totales	589		2318			

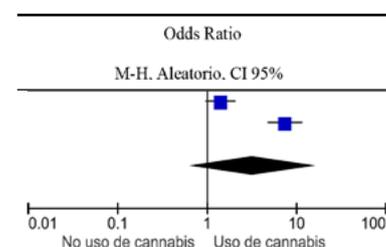
Heterogeneidad: $Tau^2 = 0,10$; $Chi^2 = 13,51$, gl = 3 (P = 0,004); $I^2 = 78\%$
Test para el efecto global: Z = 4,70 (P = 0,00001)



C

Estudio o subgrupo	Testigo de violencia		No testigo de violencia		Ponderaciones	Odds Ratio M-H, Aleatorio, CI 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Fergusson y Lynskey, 1997	57	121	353	914	50,2%	1,42 [0,97; 2,07]
Kilpatrick et al., 2000	123	147	1540	3760	49,8%	7,39 [4,75; 11,50]
Total (IC 95%)	268		4674		100,0%	3,22 [0,63; 16,54]
Eventos totales	180		1893			

Heterogeneidad: $Tau^2 = 1,35$; $Chi^2 = 31,44$, gl = 1 (P = 0,00001); $I^2 = 97\%$
Test para el efecto global: Z = 1,40 (P = 0,16)



D

Estudio o subgrupo	Abuso sexual		No abuso sexual		Ponderaciones	Odds Ratio M-H, Fijo, CI 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Duncan et al., 2008	18	70	37	324	5,8%	2,69 [1,42; 5,07]
Sartor et al., 2015	406	589	1790	3561	94,2%	2,20 [1,82; 2,64]
Total (IC 95%)	659		3885		100,0%	2,22 [1,86; 2,66]
Eventos totales	424		1827			

Heterogeneidad: $Chi^2 = 0,36$; gl = 1 (P = 0,55); $I^2 = 0\%$
Test para el efecto global: Z = 8,73 (P = 0,00001)

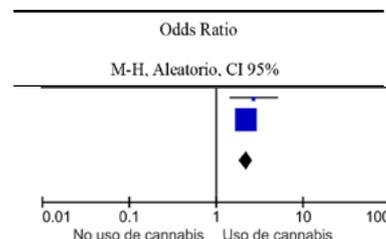


Figura 2. Odds ratios e IC del 95% para el uso de cannabis en la población femenina y masculina que fue víctima de abuso físico (panel A), abuso sexual (panel B), o fue testigo de violencia (panel C) durante la infancia. Odds ratios e IC del 95% para el uso de cannabis en mujeres víctimas de abuso sexual (panel D) durante la infancia.

Nota. Se calcularon los Odds Ratios usando el número de eventos que involucraron el uso de cannabis durante la adolescencia. Los datos se analizaron usando modelos de efectos fijos o aleatorios, dependiendo de la heterogeneidad de los estudios. IC = intervalo de confianza. Se estimó el efecto global para cada diagrama de bosque con la prueba Z.

Efecto de la exposición a la violencia

El análisis estadístico mostró que los tres tipos de violencia contribuyeron a incrementar el riesgo para el uso de cannabis, o el desarrollo de dependencia a cannabis en la adolescencia, aunque dicha asociación varió de acuerdo con el tipo de abuso (abuso físico: OR: 1,58, IC 95% [1,01–2,46], Figura 2, panel A; abuso sexual: OR: 2,35, IC 95% [1,64–3,35], Figura 2, panel B; ser testigo de violencia: OR: 3,22, IC 95% [0,63–16,54], Figura 2, panel C). Los OR y los IC indicaron que, en los participantes de uno u otro sexo, el riesgo para el uso o dependencia de cannabis se produjo en mayor medida cuando los adolescentes sufrieron abuso sexual en una etapa temprana de la vida, seguida por el abuso físico. Algunos artículos no especificaron la frecuencia del desenlace de acuerdo con el sexo de los participantes, por ello no fue posible realizar un análisis más fino con el sexo como una variable independiente. Sin embargo, a partir de los datos de dos artículos, se realizó un análisis considerando únicamente a la población femenina que sufrió abuso sexual, y se confirmó la asociación estadísticamente significativa entre la exposición a esta forma de violencia en la infancia y el uso/dependencia por cannabis en las adolescentes, OR 2,22 (IC 95% [1,86–2,66], Figura 2, panel D).

Discusión

La investigación científica respecto a las acciones de la cannabis se ha enfocado en su capacidad adictiva y efectos a nivel cerebral; no obstante existen pocos estudios que investiguen la causalidad de la adicción a la cannabis y a otras drogas en sujetos en desarrollo. El hallazgo principal de esta revisión sistemática y metaanálisis es que los adolescentes que han sido violentados en la infancia, mediante el abuso sexual o el abuso físico, tienen mayor riesgo para abusar de la cannabis, o desarrollar dependencia por esta droga.

El análisis estadístico mostró que el abuso sexual fue el predictor más fuerte para el abuso o dependencia de cannabis en adolescentes de uno u otro sexo. En segundo término, el abuso físico ejerció un efecto marginal, pero aún estadísticamente significativo, sobre el abuso o dependencia de la droga; mientras que ser testigo de violencia impactó de forma débil el desenlace principal de esta investigación, mostrando sólo una tendencia estadística. Los OR obtenidos en el análisis estadístico fueron más pequeños que aquellos reportados por Kilpatrick y colaboradores (2000) (abuso físico: OR: 4,84, abuso sexual: OR: 3,80, ser testigo de violencia: OR: 8,42; Tabla 1). Sin embargo, los resultados no se pueden comparar de forma directa ya que, por un lado, el estudio de Kilpatrick et al. (2000) no proporcionó los IC 95 %, y por otro, el cuestionamiento sobre la victimización de la violencia se limitó al año anterior a la evaluación, en participantes entre los 12-17 años. En contraste, el análisis efectuado en la presente revisión

consideró otros estudios en los cuales la violencia fue ejercida en etapas de la vida más tempranas (antes de los 12 años). Finalmente, la heterogeneidad en las definiciones de la violencia en la infancia podría incidir en los valores del riesgo obtenidos entre ese estudio y el presente trabajo.

Una investigación desarrollada por Caravaca, Navarro, Luna Ruiz-Cabello, Falcon y Luna (2017) en estudiantes universitarios españoles mostró hallazgos similares a los de la presente investigación. Ese estudio incluyó hombres y mujeres con edad promedio de 22,6 años, usuarios de cannabis, los cuales mostraron altas tasas de abuso físico (OR 2,00, IC 95% [1,12-3,58]) y abuso sexual (OR 2,72, IC 95% [1,06-6,95]). Los autores usaron un diseño transversal y por ello no analizaron una relación de causalidad entre las variables, ni una dirección para tales eventos (*e.g.*, la victimización sexual incrementa el riesgo de uso de cannabis o el uso de cannabis facilita la victimización sexual). A pesar de estas diferencias, los hallazgos mostrados por Caravaca et al. (2017) dan soporte a la idea de que la exposición a diferentes formas de abuso se relaciona con una mayor vulnerabilidad para el consumo de drogas en la población juvenil, lo que, en conjunto con los datos presentes, subraya la importancia de investigar esta asociación en otras poblaciones a nivel mundial.

Los resultados de los cuatro estudios que analizaron el impacto del abuso sexual sobre el abuso o dependencia por cannabis fueron consistentes, en el sentido de que los valores del intervalo de confianza del 95% fueron similares, y excedieron el valor de la unidad. Por lo tanto, los resultados del nivel de riesgo (OR) fueron confiables. Al respecto, el abuso sexual en la infancia duplicó el riesgo de abusar de la cannabis, o desarrollar dependencia por esta droga entre adolescentes de uno u otro sexo. De forma interesante, el abuso sexual a niñas fue un factor crítico para el desarrollo de la dependencia a la droga, aun cuando el número de estudios (dos) y de sujetos (3 885 niñas) analizados fue relativamente bajo. La fortaleza del resultado también es sugerida por la homogeneidad de los reportes, los intervalos de confianza estrechos, y por la significancia estadística de la asociación. Respecto al abuso físico, cuatro estudios reportaron datos para su asociación con el consumo de cannabis. Los resultados mostraron que el intervalo de confianza del 95% excedió la unidad, sin embargo, fue más amplio que para el abuso sexual, lo cual sugiere un menor impacto del abuso físico sobre el consumo excesivo de cannabis, o el desarrollo de dependencia a esta droga. A su vez, la prueba de heterogeneidad mostró una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los estudios. La relación entre ser testigo de violencia y el uso de cannabis fue difícil de interpretar, debido al bajo número de estudios (dos) que investigaron esta asociación. Uno de ellos incluyó una muestra muy pequeña, lo que amplificó el intervalo de confianza, y anuló la significancia estadística. A su vez, la prueba de heterogeneidad para los

datos obtenidos de los testigos de la violencia mostró diferencias significativas entre estos estudios, reforzando la idea de que las poblaciones analizadas no tenían características similares.

El menor impacto del abuso físico y de la exposición indirecta a la violencia sobre el abuso de cannabis, podría ser explicado por las altas tasas de dependencia de la población juvenil por otras sustancias tales como el alcohol (abuso físico: OR: 3,93; ser testigo de violencia: OR: 4,87) y las llamadas “drogas duras” (abuso físico: 12,35; ser testigo de violencia: OR: 13,22) (Kilpatrick et al., 2000). Estos datos son congruentes con lo descrito para usuarios frecuentes de cannabis, o usuarios que iniciaron su consumo en edades tempranas, quienes son más propensos a abusar o desarrollar dependencia por otras drogas respecto a los que consumen cannabis de forma ocasional (de la Fuente et al., 2015).

Los estudios ecológicos, que examinan el contexto en el que se desarrolla el abuso de sustancias, han identificado algunas desventajas sociales y económicas como factores que directamente inciden en las personas expuestas a la violencia: los problemas entre los padres, un apego pobre entre el niño y sus cuidadores primarios, y el uso de sustancias adictivas por parte de los padres, entre otros. A su vez, los factores comunitarios que podrían ser determinantes incluyen el vivir en la pobreza, en vecindarios desorganizados y con acceso fácil a las drogas (Duncan et al., 2008; Fergusson y Lynskey, 1997; Rogosch, Oshri y Cicchetti, 2010). Todos estos factores contribuyen o modulan el uso de sustancias entre individuos que han experimentado una o más formas de violencia (Rogosch et al., 2010). En este contexto, la teoría del afrontamiento (*coping*) sugiere que los individuos inician el abuso de sustancias en un intento de regular los efectos negativos de la violencia (Foster y Brooks-Gunn, 2009; Harrison, Hoffmann y Edwall, 1989; Kilpatrick et al., 2000; Wright, Fagan y Pinchevsky, 2013). En este sentido, se sabe que las niñas que sufren abuso sexual experimentan desesperanza, problemas de somatización, retraimiento emocional e incluso pueden desarrollar desorden de estrés posttraumático. Es importante mencionar que los endocannabinoides participan en la regulación del estrés y una de las acciones agudas de los cannabinoides (por ejemplo, el tetra-hidrocannabinol) es reducir los estados de ansiedad (Zimmermann et al., 2017); por lo tanto, el consumo de cannabis podría regular los estados negativos a través de sus efectos ansiolíticos. Esta interpretación está en línea con la propuesta de que el uso de sustancias es un recurso táctico para regular las emociones y, aunque en controversia, podría representar una forma de automedicación para lidiar con estados emocionales negativos (Khantzian, 1997; Zimmermann et al., 2017).

Desde otra perspectiva, la exposición a la violencia podría conducir al desarrollo de dificultades en el ajuste de la conducta, llevando al individuo a manifestar trastornos o

problemas externalizados durante la adolescencia. En correspondencia con esta interpretación, se ha observado una mayor frecuencia de problemas de conducta, alteraciones mentales, delincuencia juvenil, y desórdenes por abuso de sustancias, entre niños maltratados (Fergusson y Horwood, 1998; Fergusson y Lynskey, 1997; Oshri, Rogosch, Burnette y Cicchetti, 2011). De acuerdo con los reportes de la literatura, existen al menos dos escenarios para los adolescentes que consumen drogas: los que usan drogas legales como el alcohol, que es de fácil acceso; y aquellos que, como resultado de alteraciones en su conducta, prefieren una droga ilegal como la cannabis (Oshri et al., 2011; Sartor et al., 2013). En uno y otro caso, el consumo de las sustancias podría llevar a los adolescentes a una victimización o revictimización, lo que podría aumentar el riesgo para el uso futuro de las drogas de abuso, perpetuando de esta manera el ciclo de consumo (Kilpatrick et al., 2000).

La literatura destaca que el uso temprano de cannabis (*i.e.*, durante el periodo crítico del desarrollo cerebral), puede llevar a consecuencias graves y de larga duración (Sartor et al., 2013). A pesar de los argumentos a favor o en contra, la literatura sugiere que el uso crónico de cannabis puede llevar a la adicción (Volkow, Compton y Weiss, 2014). Además, el uso de cannabis ha sido reportado con un factor robusto de riesgo para el subsecuente consumo de otras drogas ilícitas, lo que revela la importancia de la prevención (Fergusson, Boden y Horwood, 2008).

La evidencia muestra que el uso crónico de cannabis afecta el funcionamiento cognitivo, particularmente en aquellos que inician el consumo durante la adolescencia temprana, al reducir de forma significativa el coeficiente intelectual y afectar de manera negativa las funciones ejecutivas, así como la capacidad de atención y la memoria. Este tipo de daño intelectual se ha asociado a una alta deserción escolar y a falta de logros académicos entre los consumidores de cannabis (Ganzer, Broning, Kraft, Sack y Thomasius, 2016; Grant, Gonzalez, Carey, Natarajan y Wolfson, 2003; Volkow et al., 2014). Además, las alteraciones de las funciones motoras que sufren los usuarios de cannabis tienen consecuencias negativas, entre ellas, un aumento en el número de accidentes con vehículos automotores (Volkow et al., 2014). Los datos de la literatura muestran un aumento en el riesgo para padecer psicosis en sujetos con predisposición genética, o una exacerbación de los síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos (Fergusson, Lynskey y Horwood, 1996; Marconi, Di, Lewis, Murray y Vassos, 2016; Volkow et al., 2014). En relación con otras manifestaciones psiquiátricas, un estudio longitudinal mostró el uso de cannabis como un predictor de violencia interpersonal, así como del desarrollo de trastornos de ansiedad, depresión y algunos trastornos de la personalidad (Copeland, Rooke y Swift, 2013). De forma alarmante, un estudio reciente demostró que el uso crónico y ocasional de cannabis aumentó el riesgo de suicidio entre adolescen-

tes y adultos jóvenes. El riesgo de suicidio se caracteriza por la presencia de ideación suicida e intentos de suicidio (Borges, Bagge y Orozco, 2016) y se considera el síntoma más grave de varios trastornos psiquiátricos, entre ellos, la depresión (American Psychiatric Association, 2013). En contraposición a la idea, cada vez más difundida, de que el consumo de cannabis conlleva bajos riesgos para la salud (incluida la salud mental), respecto a otras drogas como el tabaco, los hallazgos descritos en la literatura sugieren que esta droga produce graves daños a la salud que podrían reducir de forma importante la calidad de vida.

Los resultados de esta revisión sugieren la importancia de aumentar esfuerzos para prevenir la violencia en la infancia. Asimismo, ponen sobre la mesa de discusión la necesidad de llevar a cabo programas para prevenir el abuso del consumo de cannabis y atender su dependencia, particularmente entre aquellos niños o adolescentes que experimentaron abuso sexual. El consumo repetido de cannabis podría ejercer efectos acumulados sobre la salud y las relaciones del individuo con su entorno familiar y comunitario. El presente estudio subraya la importancia de indagar los antecedentes de violencia en una población, al momento de diseñar los programas de apoyo preventivo para el consumo de drogas de abuso, o las estrategias de intervención. Los individuos con una historia de violencia en la infancia, quienes buscan tratamiento para el consumo descontrolado de cannabis, podrían beneficiarse de intervenciones que favorezcan formas positivas de afrontamiento del estrés, que mejoren su regulación emocional (Vilhena-Churchill y Goldstein, 2014). A su vez, estas intervenciones, además de considerar los efectos farmacológicos de la cannabis, deberían tomar en cuenta el ambiente familiar y comunitario en que vive el afectado, el cual podrían tener ciertos niveles de violencia (Fergusson y Horwood, 1998). El desarrollo de este tipo de programas integrales es urgente, considerando el momento histórico que estamos viviendo donde la despenalización del cultivo y el uso de cannabis en diferentes países ya es una realidad.

Sesgos y limitaciones del estudio

Una limitación de este estudio fue la calidad de la evidencia mostrada en los artículos que se incluyeron en el metaanálisis, ya que se detectaron varios tipos de sesgos en las investigaciones. El sesgo de selección se infiere a partir de que los estudios originales no adoptaron procedimientos para obtener una muestra aleatoria y representativa de la comunidad. El sesgo de ejecución se presentó por los métodos heterogéneos usados en cada estudio para evaluar la violencia; así mismo, debido a que los trabajos que se evaluaron fueron estudios de seguimiento, los participantes se sometieron a diferentes evaluaciones a lo largo de varias sesiones y para propósitos distintos al objetivo de este artículo (por ejemplo, para obtener información de la heredabilidad del alcoholismo). Es decir, las investigacio-

nes no se llevaron a cabo para evaluar exclusivamente el impacto de la violencia sobre el desarrollo de consumo de cannabis. Aunque el aumento de la violencia en general, pero particularmente aquella ejercida hacia los infantes, requiere atención inmediata, y de investigación diseñada exclusivamente para analizar estos determinantes, el diseño de estudios prospectivos con niños como población de estudio podría tener implicaciones éticas, principalmente debido a la exposición a la violencia. Al respecto, los estudios encontrados en la literatura, e incluidos en esta revisión sistemática, fueron de tipo retrospectivo, y el impacto de la violencia en la infancia fue explorado en las etapas finales de la investigación, cuando los participantes se acercaron a la mayoría de edad. Por su parte, el estudio realizado por Dubowitz et al. (2016) describió que los niños en riesgo de abuso y/o de consumo de sustancias, fueron registrados en protocolos para la protección de sujetos de investigación, y referidos a servicios profesionales de atención para infantes (Runyan et al., 1998).

Otra limitación fue el tipo de datos mostrados en cada uno de los artículos, en los cuales no se exploró de forma consistente la gravedad de las formas de violencia, ni su cronicidad. Al respecto, un estudio previo mostró que entre más jóvenes eran los niños al momento de sufrir abuso sexual, el riesgo para consumir cannabis era mayor (Sartor et al., 2013); sin embargo, con los datos obtenidos no pudimos efectuar un análisis de este tipo. Los artículos seleccionados tampoco aportaron evidencia consistente sobre la frecuencia de uso de cannabis, la cantidad consumida, la edad de inicio del consumo, y el tiempo transcurrido entre la primera exposición a la violencia y el uso de la droga, con excepción del estudio de Dubowitz et al. (2016) que incluyó una pregunta sobre el nivel de uso de cannabis (nunca, algún uso, o uso frecuente). Además, no fue posible hacer un análisis de los datos de acuerdo con el sexo de los participantes, y los subtipos de violencia; este tema era de nuestro interés, ya que las encuestas epidemiológicas muestran una mayor frecuencia de consumo de cannabis por niños, respecto a las niñas (United Nations Office on Drugs and Crime, 2015).

En conclusión, los resultados de esta revisión identificaron tipos específicos de violencia ejercida a infantes, tales como el abuso sexual y en menor medida, el abuso físico, como factores que incrementan la vulnerabilidad para el uso o dependencia a cannabis. La exposición a la violencia como un testigo fue un débil predictor del abuso de cannabis. A su vez, el número de estudios que examinaron otros tipos de violencia fue limitado, pero podría ser de interés para el desarrollo de futuros estudios. De hecho, gran parte de la investigación en esta área se enfoca en el impacto del abuso físico o sexual; sin embargo, la negligencia es la forma más común de maltrato, y el maltrato emocional ha sido identificado como un determinante para el desarrollo de psicopatologías (Dubowitz et al., 2016; Vilhena-Chur-

chill y Goldstein, 2014). Los resultados descritos aquí subrayan la importancia de aumentar esfuerzos para prevenir la violencia, particularmente el abuso sexual, como parte de programas diseñados para reducir el abuso y dependencia por cannabis.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Grupo Interdisciplinario de Investigación sobre Violencia, Salud Mental y Género del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Los autores agradecen al Dr. Rodolfo Rivas Ruiz por la revisión crítica de los métodos para llevar a cabo el metaanálisis; a la Dra. Luciana Ramos Lira y Dra. Patricia Fuentes de Iturbe por sus comentarios al manuscrito, a la M. en C. Karla Flores Celis, por el apoyo técnico en el manejo del software RevMan, y a Felipe Campos Gutiérrez por la revisión de estilo de la versión en español.

Financiamiento

Este trabajo recibió apoyo financiero a través del Programa de Igualdad entre Hombres y Mujeres 2016, del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, y de los proyectos SIP-Instituto Politécnico Nacional.

Contribuciones de los autores

NPM y LMM desarrollaron el protocolo, extrajeron los datos, y escribieron la primera versión del manuscrito. OTHH y GJR fungieron como revisores independientes del material seleccionado, de acuerdo con los criterios establecidos en la sección de Métodos, y prepararon las tablas y las figuras. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés con las instituciones que dieron el financiamiento.

Referencias

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Barnett, D., Manly, J. T. y Cicchetti, D. (1993). Advances in applied developmental psychology. In D. Cicchetti y S. L. Toth (Eds.), *Child Abuse, Child Development, and Social Policy*. Norwood, NJ: Ablex Publishing Corporation.

Benjet, C., Borges, G. y Medina-Mora, M. E. (2010). Chronic childhood adversity and onset of psychopathology during three life stages: childhood, adolescence and adulthood. *Journal of Psychiatric Research*, *44*, 732-740. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.01.004.

Borges, G., Bagge, C. L. y Orozco, R. (2016). A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *Journal of Affective Disorders*, *195*, 63-74. doi:10.1016/j.jad.2016.02.007.

Buisman-Pijlman, F. T., Sumracki, N. M., Gordon, J. J., Hull, P. R., Carter, C. S. y Tops, M. (2014). Individual differences underlying susceptibility to addiction: Role for the endogenous oxytocin system. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *119*, 22-38. doi:10.1016/j.pbb.2013.09.005.

Caravaca, S. F., Navarro, Z. J., Luna Ruiz-Cabello, A., Falcon, R. M. y Luna, M. A. (2017). Association between bullying victimization and substance use among college students in Spain. *Adicciones*, *29*, 22-32. doi:10.20882/adicciones.827.

Copeland, J., Rooke, S. y Swift, W. (2013). Changes in cannabis use among young people: impact on mental health. *Current Opinion in Psychiatry*, *26*, 325-329. doi:10.1097/YCO.0b013e328361eae5.

Cottler, L. B. y Compton, W. M. (1993). Advantages of the CIDI family of instruments in epidemiological research of substance use disorders. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *3*, 109-119.

de la Fuente, J. R., Alvarez Icaza, D., Rodriguez Carranza, R., Ramos Lira, L., Prospéro García, O., Mesa Ríos, F., ... Melgar Adalid M. (2015). *Marihuana y Salud*. (Primera ed.) Distrito Federal, México: Fondo de Cultura Económica.

Degenhardt, L., Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Baxter, A. J., Charlson, F. J., Hall, W. D., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *382*, 1564-1574. doi:10.1016/S0140-6736(13)61530-5.

Dubowitz, H., Thompson, R., Arria, A. M., English, D., Metzger, R. y Kotch, J. B. (2016). Characteristics of Child Maltreatment and Adolescent Marijuana Use: A Prospective Study. *Child Maltreatment*, *21*, 16-25. doi:10.1177/1077559515620853.

Duncan, A. E., Sartor, C. E., Scherrer, J. F., Grant, J. D., Heath, A. C., Nelson, E. C., ... Bucholz, K.K. (2008). The association between cannabis abuse and dependence and childhood physical and sexual abuse: evidence from an offspring of twins design. *Addiction*, *103*, 990-997. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02210.x.

English, D. J., Bangdiwala, S. I. y Runyan, D. K. (2005). The dimensions of maltreatment: introduction. *Child Abuse and Neglect*, *29*, 441-460. doi:10.1016/j.chiabu.2003.09.023.

Fergusson, D. M., Boden, J. M. y Horwood, L. J. (2008). The developmental antecedents of illicit drug use:

- evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 165-177. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.03.003.
- Fergusson, D. M. y Horwood, L. J. (1998). Exposure to interparental violence in childhood and psychosocial adjustment in young adulthood. *Child Abuse & Neglect*, 22, 339-357. doi/10.1016/S0145-2134(98)00004-0.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J. y Lynskey, M. T. (1996). Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood: II. Psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1365-1374. doi:10.1097/00004583-199610000-00024.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Shannon, F. T. y Lawton, J. M. (1989). The Christchurch Child Development Study: a review of epidemiological findings. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 3, 302-325. doi:10.1111/j.1365-3016.1989.tb00382.x.
- Fergusson, D. M. y Lynskey, M. T. (1997). Physical punishment/maltreatment during childhood and adjustment in young adulthood. *Child Abuse & Neglect*, 21, 617-630. doi:10.1016/S0145-2134(97)00021-5.
- Fergusson, D. M., Lynskey, M. T. y Horwood, L. J. (1996). Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood: I. Prevalence of sexual abuse and factors associated with sexual abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1355-1364. doi:10.1097/00004583-199610000-00023.
- Folkman, S. y Lazarus, R. S. (1988). Coping as a mediator of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 466-475. doi:10.1037/0022-3514.54.3.466.
- Folkman, S., Lazarus, R. S., Gruen, R. J. y DeLongis, A. (1986). Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50, 571-579. doi:10.1037/0022-3514.50.3.571.
- Foster, H. y Brooks-Gunn, J. (2009). Toward a stress process model of children's exposure to physical family and community violence. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 12, 71-94. doi:10.1007/s10567-009-0049-0.
- Ganzer, F., Broning, S., Kraft, S., Sack, P. M. y Thomasius, R. (2016). Weighing the evidence: A systematic review on long-term neurocognitive effects of cannabis use in abstinent adolescents and adults. *Neuropsychology Review*, 26, 186-222. doi:10.1007/s11065-016-9316-2.
- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L. y Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 679-689. doi:10.1017/S1355617703950016.
- Harrison, P. A., Hoffmann, N. G. y Edwall, G. E. (1989). Differential drug use patterns among sexually abused adolescent girls in treatment for chemical dependency. *The International Journal of the Addictions*, 24, 499-514. doi:10.3109/10826088909081832.
- Jester, J. M., Steinberg, D. B., Heitzeg, M. M. y Zucker, R. A. (2015). Coping expectancies, not enhancement expectancies, mediate trauma experience effects on problem alcohol use: A prospective study from early childhood to adolescence. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 76, 781-789. doi:10.15288/jsad.2015.76.781.
- Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., ... Williams D.R. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry*, 197, 378-385. doi:10.1192/bjp.bp.110.080499.
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4, 231-244. doi:10.3109/10673229709030550.
- Kilpatrick, D. G., Acierno, R., Saunders, B., Resnick, H. S., Best, C. L. y Schnurr, P. P. (2000). Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: data from a national sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 19-30. doi:10.1037/0022-006X.68.1.19.
- Kuhar, M. (2012). *The Addicted Brain. Why we abuse drugs, alcohol, and nicotine*. Upper Saddle River, NJ: FT Press.
- Marconi, A., Di, F. M., Lewis, C. M., Murray, R. M. y Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 1262-1269. doi:10.1093/schbul/sbw003.
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., ... Moffitt, T.E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, E2657-E2664. doi:10.1073/pnas.1206820109.
- Oshri, A., Rogosch, F. A., Burnette, M. L. y Cicchetti, D. (2011). Developmental pathways to adolescent cannabis abuse and dependence: child maltreatment, emerging personality, and internalizing versus externalizing psychopathology. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25, 634-644. doi:10.1037/a0023151.
- Osofsky, J. D. (1999). The impact of violence on children. *Future Child*, 9, 33-49. doi:10.2307/1602780.
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., van, R. P., Theunissen, E. L., Schneider, E. y Moeller, M. R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2296-2303. doi:10.1038/sj.npp.1301068.
- Rogosch, F. A., Oshri, A. y Cicchetti, D. (2010). From child maltreatment to adolescent cannabis abuse and dependence: a developmental cascade model. *Development and Psychopathology*, 22, 883-897. doi:10.1017/S0954579410000520.
- Runyan, D. K., Curtis, P. A., Hunter, W. M., Black, M. M., Kotch, J. B., Bangdiwala, S. I., ... Landsverk, J. (1998).

- Longscan: A consortium for longitudinal studies of maltreatment and the life course of children. *Aggression and Violent Behavior*, 3, 275-285. doi:10.1016/S1359-1789(96)00027-4.
- Sartor, C. E., Agrawal, A., Grant, J. D., Duncan, A. E., Madden, P. A., Lynskey, M. T., ... Bucholz, K.K. (2015). Differences between african-american and european-american women in the association of childhood sexual abuse with initiation of marijuana use and progression to problem use. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 76, 569-577. doi:10.15288/jsad.2015.76.569.
- Sartor, C. E., Waldron, M., Duncan, A. E., Grant, J. D., McCutcheon, V. V., Nelson, E. C., ... Heath, A.C. (2013). Childhood sexual abuse and early substance use in adolescent girls: the role of familial influences. *Addiction*, 108, 993-1000. doi:10.1111/add.12115.
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 417-463. doi:10.1016/S0149-7634(00)00014-2
- Spear, L. P. (2013). Adolescent neurodevelopment. *The Journal of Adolescent Health*, 52, S7-13. doi:10.1016/j.jadohealth.2012.05.006.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2015). Behavioral Health Barometer. Rockville, MD, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Recuperado de https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/2015_Maryland_BHBarometer.pdf.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2015). World Drug Report 2015. New York, United Nations publication, Sales No. E.15.XI.6. Recuperado de https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf.
- Vilhena-Churchill, N. y Goldstein, A. L. (2014). Child maltreatment and marijuana problems in young adults: examining the role of motives and emotion dysregulation. *Child Abuse & Neglect*, 38, 962-972. doi:10.1016/j.chiabu.2013.10.009.
- Villatoro-Velázquez, J. A., Medina-Mora, M. E., Fleiz-Bautista, C., Téllez-Rojo, M. M., Mendroza-Alvarado, L. R., Romero-Martínez, M., ... Guisa-Cruz V. (2012). Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Drogas. México D.F., México, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud. Recuperado de http://inprf.gob.mx/psicosociales/archivos/ena/ena2011_drogas.pdf.
- Volkow, N. D., Compton, W. M. y Weiss, S. R. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *The New England Journal of Medicine*, 371, 879. doi:10.1056/NEJMra1402309.
- World Health Organization. (2016). Management of substance abuse. Cannabis. 5-9-2016. Recuperado de http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/.
- Wright, E. M., Fagan, A. A. y Pinchevsky, G. M. (2013). The effects of exposure to violence and victimization across life domains on adolescent substance use. *Child Abuse & Neglect*, 37, 899-909. doi:10.1016/j.chiabu.2013.04.010.
- Zimmermann, K., Walz, C., Derckx, R. T., Kendrick, K. M., Weber, B., Dore, B., ... Becker, B. (2017). Emotion regulation deficits in regular marijuana users. *Human Brain Mapping*, 38, 4270-4279. doi:10.1002/hbm.23671.

Desde el año 2012 sólo se admite la normativa APA.

Ante la preparación de un artículo de cara a su publicación se deben revisar y aplicar las normas extensas, que pueden ser consultadas en www.adicciones.es

Adicciones está editada por Socidrogalcohol, Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y otras Toxicomanías. Adicciones publica artículos originales sobre el tratamiento, la prevención, estudios básicos y descriptivos en el campo de las adicciones de cualquier tipo, procedentes de distintas disciplinas (medicina, psicología, investigación básica, investigación social, etc.). Todos los artículos son seleccionados después de pasar un proceso de revisión anónimo hecho por expertos en cada tema. Adicciones publica 4 números al año. Adicciones tiene las secciones de editorial, artículos originales, informes breves, artículos de revisión y cartas al director. La revista se publica en español, aunque admite artículos en inglés. Cuando publica un artículo en inglés, puede exigir su traducción también al español, pero no es la norma.

Papel. La revista Adicciones está impresa en papel estucado fabricado con pastas libres de cloro (TCF).

Conflictos de intereses. La política de la revista es que en todos los artículos y editoriales conste expresamente la existencia o no de conflicto de intereses en el apartado correspondiente. Todos los conflictos de interés son importantes, pero especial cuidado hay que poner en el caso de haber recibido para el estudio financiación de la industria farmacéutica, alcoholera, tabaquera, etc. La revista Adicciones sigue en este tema las recomendaciones de ISAJE (International Society of Addiction Journal Editors). Tener conflicto de intereses no significa no poder publicar el artículo. En caso de duda sobre esta cuestión se debe contactar con el editor.

Autoría. Es muy importante que únicamente se consideren autores aquellos que han hecho sustanciales contribuciones: 1) a la concepción y diseño, adquisición de datos, o el análisis e interpretación de datos; 2) a la redacción del artículo o a su revisión crítica; y 3) que ha dado su aprobación de la versión que se publicará. Los autores deben asegurarse de que partes significativas del material aportado no ha sido publicado con anterioridad. En caso de que puedan tener dudas sobre el cumplimiento de esta norma, deberán presentar copias de lo publicado o de lo presentado para publicación a otras revistas antes de poder ser considerado el artículo para su revisión. En caso de dudas sobre alguno de los aspectos anteriores los autores deben consultar el acuerdo de Farmington al que está adherida la revista Adicciones (Anexo 1), las normas de "Sponsorship, authorship, and accountability" del International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org/sponsor.htm) o las normas de publicación de la American Psychological Association, 6ª edición (2010) (www.apastyle.org). El editor de la revista puede dirigirse a los autores del artículo para que especifiquen cual ha sido la contribución de cada uno de ellos.

Preparación de manuscritos. Los autores deben seguir exclusivamente para la presentación de sus manuscritos las Normas de Publicación de la American Psychological Association (6ª edición, 2010; <http://www.apastyle.org>). Las excepciones a esta regla son mínimas y dependen sólo de las diferencias que puede haber en el uso del español y del inglés. Por ejemplo, los ingleses utilizan en la bibliografía el signo '&' antes del último autor, mientras que en español dicho signo se corresponde exactamente con la 'y' (por tanto los artículos en español utilizarán solo la 'y'); otra diferencia puede ser en los títulos de los artículos, puesto que en inglés se pone en mayúscula la primera letra de muchas de las palabras, mientras que en español sólo ponemos la primera...

NO existe un límite exacto de palabras para los trabajos que se presenten. Pero deberá cuidarse mucho que toda la información que se incluya sea estrictamente la necesaria.

Es importante que los artículos sean interesantes para la comunidad científica del campo de las adicciones. Se evitarán trabajos que se refieran a realidades muy concretas –a menos que precisamente en ello resida su interés-, o que sean básicamente descriptivos –a menos, nuevamente, que se trate de algo novedoso.

Artículos originales. Serán preferentemente trabajos de investigación clínicos o experimentales sobre el campo de las drogodependencias o las adicciones. Pero también pueden ser aceptados trabajos teóricos o de otro tipo.

Informes breves. En esta sección se considerarán los trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones, casos clínicos, trabajos de investigación con objetivos y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, primeros resultados de un estudio amplio, etc.) pueden ser publicados de forma abreviada y rápida.

Artículos de revisión. Presentarán la actualización de un tema de forma rigurosa y exhaustiva. Deberán regirse normalmente por metodologías sistematizadas. El contenido del artículo podrá llevar los apartados necesarios para la mejor comprensión de los lectores. En su parte final debe aparecer un apartado de discusión o conclusiones. La extensión preferiblemente no debería superar las 5.000 palabras, pero siempre que esté justificado, se admitirían revisiones más largas.

Cartas al Director. Tendrán normalmente un máximo de 800 palabras, 10 referencias y una tabla o figura. Pueden consistir en una presentación breve sobre algo novedoso, una investigación original, o la contestación o matización a un artículo publicado en la revista. Cuando sea éste el caso la carta tendrá que recibirse dentro de las 6 semanas subsiguientes a la publicación del artículo en el número de la revista

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

Envío electrónico. La forma más rápida y preferente de enviar artículos para su revisión editorial es a través de www.adicciones.es. Allí encontrará todas las instrucciones a seguir y la forma de adjuntar el original. Todo el seguimiento del proceso de revisión y editorial se realizará a través de la web (a través de la plataforma de RECYT). Ésta es la única forma prevista para envío de artículos (pero si tiene alguna duda puede comunicarse con secretaria@adicciones.es). Será muy útil para facilitar el proceso de revisión que en el momento del envío del artículo proporcione a través de la misma plataforma información sobre por lo menos dos posibles revisores para su artículo (nombre, institución y correo electrónico). Estos revisores deberán ser expertos en el tema y no estar ligados a la investigación que se desarrolla en el trabajo presentado. Tampoco podrán pertenecer al actual Comité de Redacción o Editorial. La revista se reserva la decisión de utilizar o no dichos revisores propuestos. El editor señalará además normalmente otros revisores. Recordar que el proceso de revisión es anónimo para los autores. Caso de que no fuese posible por alguna razón o tuviese algún problema con el envío del artículo a través de la web, le agradeceremos que se ponga en contacto con secretaria@adicciones.es o al teléfono (+34) 971727434 o a Editor de Adicciones. Rambla, 15, 2ª, 3ª. 07003 Palma de Mallorca.

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS ENVIADOS A LA REVISTA

Todas las hojas deberán ir numeradas correlativamente en la parte superior derecha. Cada parte del manuscrito empezará una página en el siguiente orden:

1. En la *primera página* del artículo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos:

- Título del artículo, en minúsculas (en castellano e inglés) excepto la letra inicial.
- Nombre de los autores completo (no sólo iniciales), y uno o dos apellidos del/los autor/es (p. ej.: Miguel García o Miguel García Rodríguez o bien Miguel García-Rodríguez, teniendo en cuenta que la forma que hayan utilizado los autores es la que se enviará a las bases de datos) en minúsculas, excepto la letra inicial. Los distintos autores vendrán separados por punto y coma. Detrás del apellido de cada autor, sin espacio intermedio y en superíndice, deberá ir un asterisco de llamada (1 asterisco para el primero, 2 para el segundo, etc.). Estos asteriscos son necesarios para indicar en el siguiente punto la institución donde se ha realizado el trabajo.
- Precedidos por un asterisco o los que fuesen necesarios –según el punto anterior– se indicarán el nombre/s del centro/s donde se ha realizado el trabajo o donde trabajan los autores.

Al final de la primera página (no como 'nota al pie') se colocará este texto: "Enviar correspondencia a: ...", indicando el nombre, la dirección postal, correo electrónico u otra información mediante la cual el autor elegido podrá ser contactado. Este será

el autor al cual la secretaría se dirigirá durante el proceso de revisión, a menos que se acuerde mutuamente otra solución.

2. La *segunda hoja* del artículo incluirá un resumen del trabajo presentado, tanto en español como en inglés. Dicho resumen tendrá alrededor de 250 palabras. Siguiendo las normas de publicación internacional ya citadas, el resumen debe especificar los objetivos del estudio o investigación; la metodología fundamental utilizada; los principales resultados; y las conclusiones más importantes y/o novedosas. El resumen debe redactarse en uno o varios párrafos siguiendo las normas de publicación de la APA, sin atender a las divisiones de antecedentes, método, etc.

Después del resumen se incluirá un listado de alrededor de 5 Palabras clave en español y luego en inglés (Key words) en minúsculas y separadas por comas que, a ser posible, se adapten a las normalmente utilizadas en los índices al uso (ej., Index Medicus, Psychological Abstracts, Índice Médico Español).

3. La *tercera hoja* dará inicio al texto del artículo. Se recomienda la redacción del texto en impersonal. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siguiendo, siempre que sea posible por las características del estudio, el esquema general siguiente: Introducción (no obstante la palabra introducción no se pondrá, pues se da por supuesta), Método, Resultados, Discusión, Reconocimientos, Conflicto de intereses y Referencias.

Introducción. Será breve y deberá proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No debe contener tablas ni figuras, a menos que sean imprescindibles para la comprensión del texto. Debe incluir un último párrafo en el que se exponga de forma clara el o los objetivos del trabajo. Siempre que se pretenda publicar una observación muy infrecuente, debe precisarse en el texto el método de pesquisa bibliográfica, las palabras claves empleadas, los años de cobertura y la fecha de actualización.

Métodos. Se describirá claramente la metodología empleada (selección de la muestra, como se recogieron los datos, instrumentos de recogida de datos o de evaluación, temporalización,...). Se deben identificar los métodos, instrumentos de evaluación, tratamientos, fármacos utilizados, aparatos, sistema de evaluación, pruebas estadísticas si son novedosas, métodos nuevos, etc. Debe especificarse el tipo de estudio (descriptivo, epidemiológico, experimental, ensayo clínico, etc.), sistema de asignación de los sujetos a grupos, aleatorización, etc. Cuando haya un protocolo debe citarse. Cuando los experimentos son realizados con animales o el ensayo es experimental en humanos debe especificarse explícitamente que se han seguido las normas éticas deontológicas, de investigación y que se han cumplido los convenios internacionales de experimentación animal o humana. Debe especificarse el tipo de análisis estadístico que se va a utilizar, describirlo cuando éste sea nuevo o poco conocido, e indicar el paquete estadístico que se va a utilizar. Se valorará positivamente si se ha conseguido la aprobación del estudio por algún comité ético o se podrá exigir cuando el estudio realizado lo requiera.

Resultados. Los resultados deben presentarse en una secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. Utilice sólo aquellas tablas y figuras estrictamente necesarias, que expresen claramente los resultados del estudio. No duplique los datos en tablas y figuras. No repita en el texto todos los datos de las tablas y figuras, sólo los más importantes. Enfatice y resume sólo las observaciones más importantes. Adiciones adopta el sistema convencional del 5% como valor para la significación estadística y no acepta tener en cuenta las tendencias para valores menores.

Los ensayos clínicos aleatorizados deben adecuarse a las guías CONSORT (www.consort-statement.org) y los estudios con diseños no experimentales a las guías TREND (www.trend-statement.org/asp/trend.asp) para la mayor claridad de los lectores y revisores del trabajo. Igualmente, se presentarán los estadísticos del tamaño del efecto.

Discusión. Enfatizará los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan del mismo. No repita en detalle los resultados que ha presentado en la sección anterior ni en la introducción. Destaque lo más importante y controvertido y relacionelo con otros estudios relevantes sobre el tema. No haga suposiciones si no se ven apoyadas por los datos. Cuando sea apropiado pueden incluirse recomendaciones. Indique las implicaciones de sus hallazgos y sus

limitaciones (estas preferiblemente formarán un párrafo al final del artículo).

Reconocimientos. Este apartado se situará al final del texto del artículo y justo antes del apartado de Referencias. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Pueden incluirse todas aquellas personas que hayan ayudado en la preparación del artículo, pero no con la intensidad requerida para ser considerados autores. Si el trabajo ha sido financiado se indicará la entidad financiadora.

Conflicto de intereses. Todos los artículos, editoriales, comentarios, opiniones, reseñas de libros y cartas que se publican en la revista estarán acompañados por una declaración sobre los posibles o reales conflictos de interés o una declaración de que los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Referencias. Seguirán de forma estricta las normas de la American Psychological Association [American Psychological Association (2010). Publication Manual of the American Psychological Association (6th ed.). Washington, DC. <http://www.apastyle.org>

Tablas y figuras. Irán al final del texto, numeradas, y cada una en una página distinta, siguiendo el diseño propio de la APA.

EL PROCESO DE REVISIÓN DEL MANUSCRITO

Los artículos son enviados a la revista a través de www.adiciones.es. Los autores reciben al enviar el artículo unas claves para poder entrar en la web y revisar la situación de su artículo. No obstante el editor de la revista enviará un mensaje cuando tenga una decisión tomada o quiera preguntar alguna cuestión. Una vez recibido el manuscrito en la Redacción de la Revista Adiciones empezará el proceso de revisión.

El Editor, normalmente consultando con los editores asociados, puede desestimar de entrada un artículo que entienda que claramente no reúne la calidad suficiente o no entra dentro de las prioridades de la revista. El editor puede rechazar de entrada aquellos artículos que no cumplan estrictamente dicha normativa, sin pasarlo a revisión.

Los manuscritos serán enviados por el Editor o los Editores Asociados a dos o más expertos en el tema (revisores), que harán los comentarios pertinentes sobre el mismo y que requerirán aquellos cambios que estimen necesarios; también pueden dar su opinión sobre la aceptación o rechazo del artículo. La última decisión, basada en el informe de los revisores, o del editor asociado que se hubiese responsabilizado de la revisión, será tomada por el Editor de la revista, que podrá consultar además a los Editores asociados. En todo el proceso de revisión se mantendrá el principio de confidencialidad por parte de los revisores hacia el trabajo que revisan, así como la confidencialidad de los nombres de los revisores entre ellos o ante los autores del manuscrito.

El resultado de la revisión del manuscrito será enviado al autor de correspondencia que viene en el artículo indicándole su aceptación, rechazo o la necesidad de someterse a una nueva revisión una vez tenidos en cuenta los comentarios de los revisores o del editor. El autor, si es el caso, deberá hacer los cambios señalados –cuando esté de acuerdo con ellos–, enviando:

- Una copia del manuscrito revisado.
- Otro documento en donde se exponga de forma detallada las principales modificaciones efectuadas, así como sus propios comentarios sobre los principales aspectos de la revisión, con los que obviamente puede estar en desacuerdo.

Una vez aceptado el artículo, se enviará a los autores las pruebas de imprenta para que las corrijan. Los autores son totalmente responsables de la versión final que se publique. Los autores pueden hacer el uso que crean pertinente para la difusión del artículo, siempre que quede clara toda la información necesaria acerca de la revista donde ha sido publicado.

Copyright y permisos. Los derechos de copyright de todos los artículos publicados en la revista Adiciones pasan a ser propiedad de la revista. La cesión de derechos será firmada por el autor o autores cuando envíen su manuscrito para su consideración de publicación. Los autores se comprometen a acompañar el manuscrito de todos los permisos correspondientes para reproducir material previamente publicado que se va a incluir en el manuscrito, como texto, tablas, figuras, etc.

Plan Trevicta®



TREVICTA®
palmitato de paliperidona
suspensión inyectable de liberación prolongada



Hacer ese viaje
que tenía planeado



ÁLVARO, 28 AÑOS.*
No tiene fronteras

Tiempo para lo que importa

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xepilon 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 39 mg de paliperidona de paliperidona equivalentes a 25 mg de paliperidona. 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 78 mg de paliperidona de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona. 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 117 mg de paliperidona de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona. 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 156 mg de paliperidona de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona. 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 234 mg de paliperidona de paliperidona equivalentes a 150 mg de paliperidona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Xepilon está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona. En determinados pacientes adultos con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, Xepilon puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Se recomienda iniciar Xepilon con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). La tercera dosis se debe administrar un mes después de la segunda dosis de inicio. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Los pacientes con sobrepeso u obesos pueden requerir dosis situadas en la parte superior del intervalo (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. El ajuste de la dosis de mantenimiento se puede hacer mensualmente. Al realizar ajustes de la dosis, se deben tener en cuenta las características de liberación prolongada de Xepilon (ver sección 5.2), dado que el pleno efecto de las dosis de mantenimiento puede no resultar evidente durante varios meses. **Cambio desde paliperidona oral de liberación prolongada o risperidona oral a Xepilon.** El tratamiento con Xepilon se debe iniciar según se describe al comienzo de esta sección 4.2. Durante el tratamiento de mantenimiento mensual con Xepilon, los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada, pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario en estado estacionario por vía inyectable. La dosis de mantenimiento de Xepilon necesaria para alcanzar una exposición similar en el estado estacionario se muestra a continuación:

Dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada y Xepilon necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento	
Dosis previa de paliperidona comprimido de liberación prolongada	Inyección de Xepilon
3 mg diarios	25-50 mg mensualmente
6 mg diarios	75 mg mensualmente
9 mg diarios	100 mg mensualmente
12 mg diarios	150 mg mensualmente

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con Xepilon. Algunos pacientes se pueden beneficiar de una retirada gradual. Algunos pacientes que cambian de dosis orales más altas de paliperidona (p. ej., 9-12 mg diarios) o inyecciones en el glúteo con Xepilon pueden tener una exposición plasmática menor durante los primeros 6 meses después del cambio. Por lo tanto, alternativamente, se puede considerar administrar inyecciones en el deltoides durante los primeros 6 meses. **Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada a Xepilon.** Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicie el tratamiento con Xepilon en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, Xepilon se debe continuar en intervalos mensuales. No es necesario seguir el régimen de dosificación inicial de una semana incluyendo las inyecciones intramusculares (día 1 y 8, respectivamente) según se describe en la sección 4.2 anterior. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de risperidona inyectable de acción prolongada pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de Xepilon según se describe a continuación:

Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada y Xepilon necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario	
Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de Xepilon
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

La interrupción de los medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo a una apropiada información de prescripción. En caso de interrupción de Xepilon, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Se ha de reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la administración de los medicamentos actuales para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (SEP). **Dosis únicas.** *Medidas para evitar la omisión de dosis.* Se recomienda que la segunda dosis de inicio de Xepilon se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar la omisión de dosis, los pacientes pueden recibir la segunda dosis 4 días antes o después del momento de administración semanal (día 8). Del mismo modo, se recomienda administrar mensualmente la tercera inyección y las siguientes después del régimen de inyección. Para evitar la omisión de la dosis mensual, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después del momento de administración mensual. Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de Xepilon (día 8 = 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección de Xepilon. **Omisión de la segunda dosis de inicio (<4 semanas desde la primera inyección.)** Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar una tercera inyección de Xepilon de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección). A partir de entonces, se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de inicio (entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección.)** Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de Xepilon, resalte la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera: 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde, 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de inicio (>7 semanas desde la primera inyección.)** Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de Xepilon, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Xepilon recogidas anteriormente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 meses).** Tras la inyección, el ciclo de inyección recomendado de Xepilon es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones o intervalos mensuales. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 semanas a 6 meses).** Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de Xepilon, la recomendación es la siguiente. **Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg.** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente. 2. otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana más tarde (día 8). 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Para los pacientes estabilizados con 150 mg.** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de una dosis de 100 mg. 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde (día 8) de una dosis de 100 mg. 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 meses).** Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de Xepilon, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Xepilon recogidas anteriormente. **Poblaciones especiales. Población de edad avanzada.** No se ha establecido la eficacia y la seguridad en la población de edad avanzada > 65 años. En general, la dosis recomendada de Xepilon en los pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Sin embargo, ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuida la función renal, puede ser necesario ajustar la dosis (ver **Insuficiencia renal** más adelante para conocer las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal). **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado Xepilon sistémicamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 mL/min), se recomienda iniciar Xepilon con una dosis de 100 mg el día 1 del tratamiento y 75 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 50 mg con un rango de 25 a 100 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Xepilon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min) (ver sección 4.4). **Insuficiencia hepática.** Basándose en la experiencia con paliperidona oral, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Xepilon en niños y adolescentes < 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Xepilon se utiliza únicamente por uso intramuscular. No se debe administrar por ninguna otra vía. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. La dosis no se debe administrar en inyecciones divididas. Las dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambos en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. Se debe cambiar del glúteo al deltoides (y viceversa) en caso de dolor en el lugar de inyección si no se tolera bien el molestia en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver más adelante). Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de Xepilon, ver prospecto (información destinada únicamente a profesionales o médicos del sector sanitario). **Administración en el músculo deltoides.** El tamaño de la aguja recomendado para la administración inicial y de mantenimiento de Xepilon en el músculo deltoides viene determinada por el peso del paciente. En los pacientes ≥ 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes < 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 23 de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el músculo glúteo.** El tamaño de la aguja recomendado para la administración de mantenimiento de Xepilon en el músculo glúteo es el de una aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). La administración se debe realizar en el cuadrante superior externo de la zona glútea. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave. Xepilon no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados o psicóticos graves cuando está justificado el control inmediato de los síntomas. **Intervento QT.** Se debe tener precaución al recetar paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroleptico maligno.** Se han notificado casos del Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfatasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de paliperidona. **Disinesia tardía/Síntomas extrapiramidales.** Los medicamentos con propiedades antipsicóticas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disinesia tardía, caracterizado por movimientos típicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de disinesia tardía, se debe considerar la interrupción de la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona. Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5). **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.** Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con Xepilon. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (< 1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización. Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará discontinuar el tratamiento con Xepilon si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) se debe discontinuar el tratamiento con Xepilon y controlar los niveles de GB hasta la recuperación. **Reacciones de hipersensibilidad.** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado raramente reacciones alérgicas en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver las secciones 4.1 y 4.8). Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, interrumpir el tratamiento con Xepilon, iniciar medidas generales de soporte clínicamente apropiadas y vigilar al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver las secciones 4.3 y 4.8). **Hiper glucemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiper glucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente que incluye como diabético y cetoadicosis, durante el tratamiento con paliperidona. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con los guías antipsicóticos utilizados. A los pacientes tratados con Xepilon se les debe monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empoweramiento del control de glucosa. **Aumento de peso.** Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de

Xepilon. El peso debe controlarse regularmente. **Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina.** Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que la prolactina puede estimular el crecimiento de células en los tumores de mama humanas. Aunque hasta ahora los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado la existencia de una asociación clara con la administración de antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes patológicos de ellos. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. **Hipertensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipertensión ortostática en algunos pacientes sobre la base de su actividad alfa-bloqueante. Según los datos agrupados de los tres ensayos clínicos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada (3, 6, 9 y 12 mg), el 2,5% de los pacientes tratados con paliperidona oral comunicaron hipertensión ortostática, en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. Xepilon debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan al paciente a la hipertensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia). **Convulsiones.** Xepilon debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo. **Insuficiencia renal.** Las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en pacientes con insuficiencia renal y por lo tanto, se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Xepilon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en dichos pacientes. **Pacientes de edad avanzada con demencia.** No se ha estudiado Xepilon en pacientes de edad avanzada con demencia. Xepilon se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y con factores de riesgo de poder caer. La experiencia con risperidona (clase más adelante se consideran válida también para paliperidona. **Mortalidad global.** En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% frente al 3,1% con placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces del número de reacciones adversas cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia al utilizar algunos antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol y olanzapina. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.** Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir Xepilon a los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (CWL), ya que ambos grupos pueden tener mayor riesgo de padecer Síndrome Neuroleptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, abulia, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Píragimo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen priapismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de priapismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el priapismo no haya sido resuelto en el transcurso de 4 horas. **Regulación de la temperatura del organismo.** Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la interrupción de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se aconseja proceder con especial cautela cuando se prescriba Xepilon a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p.ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, que reaccionan medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que estén sujetos a deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Xepilon y adoptar medidas preventivas. **Efecto antitérmico.** Se observó un efecto antitérmico en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de enfermedades como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales. **Administración.** Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de Xepilon en un vaso sanguíneo. **Síndrome del iris Flácido Intropropiático.** Se ha observado síndrome del iris flácido intropropiático (IFI) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa α -adrenérgico, como Xepilon (ver sección 4.8). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. El oftalmólogo debe ser informado del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa α -adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloques alfa α antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción.** Se recomienda precaución al prescribir Xepilon con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p.ej. antiarrítmicos de clase IIIa (p. ej., quinidina, disipiramida) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antiarrítmicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipléjicos (p. ej., mefloquina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Posibilidad de que Xepilon afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por los isoenzimas del citocromo P-450. Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SNV) (ver sección 4.8), Xepilon debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central, p.ej., ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. con el alcohol. Paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sopesar todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe recetar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a la posibilidad de que induzca hipertensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra Xepilon con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p.ej. otros antipsicóticos, tróficos. Se recomienda precaución cuando se administre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (es decir, benzodiazepinas o butirofenonas, tróficos o IRS, tramadol, meloxicam, etc.). La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2.000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario (estudio de va/pt). No se ha realizado ningún estudio de interacción entre Xepilon y el litio, sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética. **Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Xepilon.** Los estudios in vitro indican que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios in vivo ni in vitro de que esas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetine, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución de aproximadamente un 37% de la media de la C $_m$ y del AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-glyc por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo metabolizado excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de Xepilon, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de Xepilon, si es necesario. La administración concomitante de una sola dosis de un comprimido de paliperidona oral de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C $_m$ y el AUC de paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento sistémico, no se espera que se produzca una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de Xepilon. Esta interacción no se ha estudiado con Xepilon. **Uso concomitante de Xepilon y risperidona o paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando Xepilon sea administrado de forma conjunta con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de Xepilon con otros antipsicóticos son limitados. **Uso concomitante de Xepilon y psicoestimulantes.** El uso concomitante de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en uno o en ambos tratamientos (ver sección 4.4). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona durante el embarazo. El palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral no fueron teratogénos en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los recién nacidos expuestos a paliperidona durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimentarias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Xepilon no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. **Lactancia.** Paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Xepilon no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relevantes en estudios en humanos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista, tales como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a Xepilon. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas o medicamentos (RAM) notificados con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, ansiedad, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, parkinsonismo, aumento de peso, acúfenos, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonía. De estos, la acúfenos y la sedación/somnolencia parecen estar relacionados con la dosis. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todos los RAMs notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con palmitato de paliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *muy raras* ($< 1/10.000$); y *incertidumbre no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidos ^a
Infecciones e infestaciones	infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, otitis	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis, otitis, infección de oídos, otomielitis, otitis media, otitis	infección de ojos, acrodermatitis, absceso subcutáneo		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, recuento de eosinófilos aumentado		agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad			reacción alérgica
Trastornos endocrinos	hiperprolactinemia ^b		secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus ^c , hipersinsulinemia, aumento del apetito, anorexia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre	cetoadicosis diabética, hipoglucemia, poliuria	intoxicación por agua
Trastornos psiquiátricos	insomnio ^d	agitación, depresión, ansiedad	trastorno del sueño, mareo, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	catatonía, estado confusional, se-nambulismo, embolamiento oléctivo, anorgamia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo ^e , acúfenos, sedación/somnolencia, distonía, mareos, disinesia ^f , temblor, cefalea	disinesia tardía, síncope, hiperactividad psicómana, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipostesia, parestesia	Síndrome neuroleptico maligno, esquemas cerebrales, sin respuesta a ítem, pérdida de la conciencia, disminución del nivel de conciencia, convulsión ^g , trastorno del equilibrio, coordinación anormal	como diabético, temblor cefálico en reposo
Trastornos oculares			visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma, trastornos del movimiento del ojo, ojos de los ojos, fatiga, aumento del lagrimeo, hipermia ocular	síndrome del iris flácido (intropropiático)
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oído		

Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	trombosis venosa, túbulo	embolia pulmonar, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	disnea, congestión respiratoria, silbidos, dolor faringolaríngeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, esferoides	hiperventilación, reumionismo por aspiración, distonía
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, odontalgia	molestias abdominales, gastroenteritis, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia	prurito, erupción cutánea, alopecia, eccema, sequedad de la piel, eritema, acné	prurito, erupción cutánea, alopecia, eccema, sequedad de la piel, eritema, acné
Trastornos hepato biliares	niveles elevados de transaminasas	niveles elevados de gamma-glutamilo transferasa y de enzimas hepáticas	erupción farmacológica, hipoqueratosis, escapa	angioedema, trastornos de la pigmentación, dermatitis seborreica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	dolor osteomuscular, dolor lumbodorsal, artralgia	valores elevados de creatinfosfocinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical	rabdomiolisis, hinchazón de las articulaciones	alteraciones posturales
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, polaquivnia, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.8)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción sexual, dolor mamario	hinchazón o molestia mamaria, aumento del tamaño de las mamas, flujo vaginal	prurigo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección	edema facial, edema, aumento de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha, dolor torácico, molestias en el pecho, molestia general, induración	hipotermia, escalofríos, polidipsia, síndrome de abstinencia a fármacos, abscesos en el lugar de inyección, celulitis en el lugar de inyección, hematomas en el lugar de inyección	edema de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de inyección, úlceras en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caídas		

* La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como "no conocida" porque no se observaron en los ensayos clínicos con palmitato de paliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (análogo farmacológico) o con paliperidona oral y/o de informes poscomercialización. * Ver el apartado "Hipervolemia/retención" continuación. * Ver el apartado "Síntomas extrapiramidales" continuación. * En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual comparado con un 0,39% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,45% en todos los pacientes tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual. * **Insomnio inducido:** Insomnio inducido por el medicamento. **Convulsiones inducidas:** convulsiones del gran mal. **Edema inducido:** edema generalizado, edema periférico, edema con fiebre. **Trastornos menstruales inducidos:** retrasos de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas observadas con las formulaciones de risperidona. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. **Descripción de algunas reacciones adversas:** **Reacción maníaca:** Durante la experiencia poscomercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción maníaca después de la inyección de palmitato de paliperidona mensual en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **Reacciones en el lugar de la inyección:** En los ensayos clínicos de TREVICA, el 5,3% de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de inyección. Ninguno de estos acontecimientos fue grave o motivo la suspensión del tratamiento. Según la clasificación realizada por los investigadores, síntomas como induración, ruborización e hinchazón no se presentaron o fueron leves en $\geq 95\%$ de las evaluaciones. El dolor en el lugar de inyección valorado por el paciente en una escala analógica visual era escaso, y su intensidad disminuía con el tiempo. **Síntomas extrapiramidales (SEP):** En los ensayos clínicos de TREVICA se notificaron acatisia, discinesia, distonía, parkinsonismo y temblor en el 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% y 1,4% de los pacientes, respectivamente. Los síntomas extrapiramidales (SEP) incluyeron los siguientes términos: parkinsonismo (trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, fenómeno on-off, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipersecreción salival, rigidez osteomuscular, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, trémulo muscular, acinesia, rigidez neural, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glaberal alterado y temblor parkinsoniano en reposo), acatisia (induce acatisia, inquietud, hipersecreción y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, empastamientos, crisis oculárgicas, distonía bucomandibular, risa sardónica, tetania, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefarospasmo, oculogiración, polidipsia lingual, espasmo facial, langospeasmo, miotonia, opistótonos, espasmo bucoringeo, pleurotónos, espasmo lingual y trismus) y temblor. **Aumento de peso.** En el estudio a largo plazo de retiro de paliperidona, se notificaron aumentos anormales de $\geq 7\%$ de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final del estudio, analizados a doble ciego, en el 10% de los pacientes del grupo de TREVICA y el 1% de los pacientes del grupo de placebo. A la inversa, se notificaron reducciones anormales del peso corporal ($\geq 7\%$) desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, en el 1% de los pacientes del grupo de TREVICA y el 8% de los pacientes del grupo de placebo. Las variaciones medias del peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, fueron de $-0,94$ kg y $-1,28$ kg en los grupos de TREVICA y placebo, respectivamente. **Hiperproliferación:** Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de retiro de paliperidona, se observaron niveles de prolactina por encima del intervalo de referencia ($>13,13$ ng/ml en los varones y $>26,72$ ng/ml en las mujeres) en un porcentaje más elevado de varones y mujeres del grupo de TREVICA que del grupo placebo (9% frente a 3% y 5% frente a 1%, respectivamente). En el grupo de TREVICA, la variación media entre el momento inicial y el final en un estudio doble ciego controlado con placebo fue de $+2,99$ ng/ml para los varones (frente a $-10,26$ ng/ml en el grupo placebo) y de $+7,48$ ng/ml para las mujeres (frente a $-32,93$ ng/ml en el grupo placebo). Una mujer (2,4%) del grupo de TREVICA tuvo una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguna mujer del grupo placebo. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguno de los grupos de varones. **Efecto de ciego:** Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inesperada, paro cardíaco y torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, entre ellos de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechosos de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificarams.es>. **4.9. Sobredosis.** **Síntomas:** En general, los signos y síntomas previstos son los resultados de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del QT y síntomas extrapiramidales. Se han descrito Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente expuesto a sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos. **Tratamiento:** Al evaluar las medidas terapéuticas y de recuperación, se tendrán en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento, así como la prolongada vida media de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean

adecuados. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio se deben tratar con los medicamentos adecuados, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpatomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos y continuos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Antipsicóticos, otros fármacos antipsicóticos, código ATC: N05AX13. TREVICA contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción:** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D-2. Asimismo, paliperidona bloquea los receptores alfa 1 adérgicos y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H-1 y los receptores alfa 2 adérgicos. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un potente antagonista de D₂, motivo por el que se cree que alivia los síntomas de la esquizofrenia, produce menos catálisis y menos reducción de las funciones motoras que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de paliperidona a producir efectos serotoninérgicos. **Eficacia clínica.** La eficacia de TREVICA para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes que han sido tratados adecuadamente durante al menos 4 meses con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona y los últimos dos dosis de la misma concentración se evaluó en un estudio a largo plazo de retiro de paliperidona, doble ciego y controlado con placebo y en un estudio de no inferioridad a largo plazo, doble ciego y controlado con fármaco activo. En ambos estudios, el criterio de valoración principal era la recada. En el estudio a largo plazo de retiro de paliperidona, 506 pacientes adultos que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron en la fase abierta de transición y recibieron dosis flexibles de palmitato de paliperidona inyectable mensual administradas en el músculo deltoides o glúteo (50-150 mg) durante 17 semanas (los ajustes de dosis fueron en las semanas 5 y 9). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de TREVICA en el músculo deltoides o glúteo durante la fase de estabilización abierta (la dosis era 3,5 veces el último dosis de palmitato de paliperidona mensual). Los pacientes que se consideraban clínicamente estabilizados al final de la fase de estabilización de 12 semanas se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir TREVICA o un placebo en una fase doble ciego de duración variable (la dosis de TREVICA fue la misma que la última dosis recibida durante la fase de estabilización; esta dosis se mantuvo fija durante toda la fase de doble ciego). En este periodo, 305 pacientes simultáneamente estables fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con TREVICA (n=160) o placebo (n=145) hasta que se produjo la recada, la retirada prematuro o el final del estudio. La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera recada. Se puso fin al estudio de acuerdo a un análisis intermedio preestablecido llevado a cabo cuando 283 pacientes habían sido aleatorizados y se habían observado 42 casos de recada. Teniendo en cuenta el análisis final (N=305), 42 pacientes (29,0%) en el grupo de placebo y 14 pacientes (8,8%) en el grupo de TREVICA habían experimentado un acontecimiento de recada durante la fase de doble ciego. La razón de riesgos (hazard ratio) fue 3,81 (IC 95%: 2,08, 6,99) lo que indica una disminución del 74% del riesgo de recada con TREVICA en comparación con placebo. En la figura 1 se representa la gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recada para cada grupo de tratamiento. Se observó una diferencia significativa (p<0,0001) entre los dos grupos de tratamiento en el tiempo hasta la recada a favor de TREVICA. El tiempo hasta la recada en el grupo de placebo (mediana a 395 días) fue significativamente más corto que en el grupo de TREVICA (no fue posible calcular la mediana debido al bajo porcentaje de pacientes con recada (8,8%)).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recada - Análisis final



En el estudio de no inferioridad, 1.429 pacientes con enfermedad aguda (puntuación PANSS total media en el momento inicial: 85,7) que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron a la fase abierta y recibieron tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual durante 17 semanas. Se permitió ajustar la dosis (esto es, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg) después de 5 semanas y 9 inyecciones y el lugar de inyección podía ser el deltoides o el glúteo. De los pacientes que cumplían los criterios de aleatorización en las semanas 14 y 17, 1.016 fueron aleatorizados en proporción 1:1 para seguir recibiendo una vez al mes la inyección de palmitato de paliperidona inyectable mensual o bien cambiar a TREVICA, multiplicado por 3,5 la dosis de las semanas 9 y 13 de palmitato de paliperidona inyectable mensual, durante un periodo de 48 semanas. Los pacientes recibieron TREVICA una vez cada 3 meses y una medicación inyectable mensual durante el resto de los meses restantes para mantener el ciego. En este estudio, el criterio de valoración de la eficacia principal era el porcentaje de pacientes sin recada al final de la fase de doble ciego de 48 semanas, basado en la estimación de Kaplan-Meier de los 48 semanas (TREVICA: 91,2%, palmitato de paliperidona inyectable mensual: 90,0%). No fue posible calcular la mediana de tiempo hasta la recada en ninguno de los grupos, dado el escaso porcentaje de pacientes con recadas. La diferencia (IC 95%) entre los grupos de tratamiento fue del 1,2% (2,7%, 5,1%), lo que satisface el criterio de no inferioridad basado en un margen de -10%. Por tanto, el grupo de tratamiento con TREVICA fue no inferior al grupo tratado con palmitato de paliperidona inyectable mensual. Las mejoras funcionales, determinadas según la Escala de Funcionamiento Personal y Social (FSP), que se observaron durante la fase de estabilización abierta se mantuvieron durante la fase de doble ciego en ambos de tratamiento.

Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recada comparando TREVICA y palmitato de paliperidona inyectable mensual

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha examinado al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TREVICA en los diferentes grupos de la población pediátrica en esquizofrenia. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción y distribución.** Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, la formulación trimestral de palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de hidrolizarse a paliperidona y absorberse a la circulación sistémica. La liberación del principio activo comienza ya a partir del día 1 y dura hasta 18 meses. Los datos presentados en este apartado se basan en un análisis de farmacocinética poblacional. Después de una sola dosis intramuscular de TREVICA, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en una mediana de T_{max} de 30-33 días. Tras la inyección intramuscular de TREVICA en dosis de 175-525 mg en el músculo deltoides se observó, en promedio, una C_{max} del 11-12% más elevada que la que se obtiene tras la inyección en el músculo glúteo. El perfil de liberación y la pauta de administración de TREVICA dan lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas. La exposición total a paliperidona después de la administración de TREVICA es proporcional a la dosis en un intervalo de liberación de 175-525 mg y aproximadamente proporcional a la dosis en cuanto a valores de C_{max} . La relación media pico-valor en el estado estacionario para una dosis de TREVICA es de 1,6 después de la administración en el glúteo y de 1,7 después de la administración en el músculo deltoides. La paliperidona racémica se une en un 74% a las proteínas plasmáticas. Tras la administración de TREVICA, los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se interconvierten, alcanzando un cociente entre el AUC (+) y (-) de aproximadamente 1,7-1,8. **Biofarmacocinética y eliminación.** En un estudio realizado con ¹⁴C paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C paliperidona oral de liberación inmediata, el 59% de la dosis fue excretado inalterada en el orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza masivamente en el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas in vivo, ninguna de las cuales representó más del 10% de la dosis: desalquilación, hidrolización, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque en estudios in vitro se señalaron

que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de la paliperidona, no hay datos in vivo de que estos isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios in vitro realizados con microsomas humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Estudios in vitro han demostrado que la paliperidona es sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a concentraciones elevadas. No existen datos in vivo de su conoce su importancia clínica. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la vida media aparente de paliperidona después de la administración de TREVICA en el intervalo de dosis de 175-525 mg está comprendido entre 84-95 días cuando se inyecta en el deltoides y 118-139 días cuando se inyecta en el glúteo. **Comparación de palmitato de paliperidona inyectable trimestral de larga acción con otras formulaciones de paliperidona.** TREVICA está diseñado para liberar paliperidona durante un periodo de 3 meses, mientras que la inyección mensual de palmitato de paliperidona se administra una vez al mes. TREVICA, cuando se administra a dosis 3,5 veces más altas que la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual (ver sección 4.2), produce exposiciones a la paliperidona similares a las que se obtienen con la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. El intervalo de exposición obtenido con TREVICA está dentro del intervalo de exposición obtenido con las dosis aprobadas de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. **Ineficacia hepática:** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque no se ha investigado el uso de TREVICA en pacientes con insuficiencia hepática, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las observadas en personas sanas. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Ineficacia renal:** TREVICA no se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal. Se ha estudiado la eliminación de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en pacientes con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32% en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=50 a < 80 ml/min), un 64% en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a < 50 ml/min) y un 71% en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=10 a < 30 ml/min), lo que corresponde a un aumento medio de la exposición (AUC) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con personas sanas. **Población de edad avanzada.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad. **Índice de masa corporal (IMC)/peso corporal.** En los pacientes obesos y con sobrepeso se observaron valores de C_{max} más bajos. En el estado estacionario aparente de TREVICA, las concentraciones valle eran similares en los pacientes normales, con sobrepeso y obesos. **Raza.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el origen racial. **Sexo.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo. **Tabaquismo.** Según estudios in vitro realizados con enzimas hepáticas humanas, paliperidona no es sustrato de la CYP1A2; por lo tanto, el consumo de tabaco no tiene un efecto en la farmacocinética de paliperidona. El efecto del consumo de tabaco sobre la farmacocinética de paliperidona no se ha estudiado en el caso de TREVICA. Un análisis de farmacocinética poblacional basado en los datos obtenidos con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona demostró una exposición a paliperidona ligeramente más baja en los fumadores que en los no fumadores. No es probable que esta diferencia tenga relevancia clínica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona (formulación mensual) en inyección intramuscular y de paliperidona en administración oral a ratos y perros mostraron efectos fundamentalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina en glándulas mamarias y genitales. En animales tratados con palmitato de paliperidona se observó una reacción inflamatoria en el lugar de inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de las ratas con risperidona oral, que se convierte en gran medida en paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y en la supervivencia de los crias. No se han observado embriotoxicidad ni malformaciones después de la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 2,2 veces el nivel de exposición de los humanos a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo de la maduración y del aprendizaje en las ratas cuando se administraron a animales gestantes. En el palmitato de paliperidona ni la paliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratas), de los adenomas del páncreas endocrino (ratas) y de los adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona administrado en inyección intramuscular a ratas. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de las glándulas mamarias en ratas hembra a las que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Los ratos macho experimentaron un incremento estadísticamente significativo de adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias cuando se expresaron a dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que representan 0,6 y 1,2 veces el nivel de exposición humana a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D₂ y con la hiperproliferación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1. Lista de excipientes:** Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, Dihidrogenofosfato sódico monohidratado, Hidróxido de sodio (para ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Periodo de validez:** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada (copolímero de olefina clórica) con émbolo, tope traseo y capuchón protector (goma bromobutílica), equipo con una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1/2; pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1/2; pulgadas (0,72 mm x 25,4 mm). **Tamaño del envase:** Envases con 1 jeringa precargada y 2 agujas. **Presentaciones y precios:** Trivista 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 489,25 €; PVP: 540,16 €; PVP (IVA): 561,77 €. Trivista 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 636,50 €; PVP: 692,41 €; PVP (IVA): 720,11 €. Trivista 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 782,80 €; PVP: 838,71 €; PVP (IVA): 872,76 €. Trivista 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 1.174,20 €; PVP: 1.230,11 €; PVP (IVA): 1.279,31 €. Condiciones de prescripción y dispensación. Con receta médica. **Aportación reducida.** Con visto de inspección para pacientes mayores de 75 años. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el se debe realizar de acuerdo con la normativa local. En el prospecto del envase se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de TREVICA (Ver Información reservada para médicos y profesionales sanitarios). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/14/971/007, EU/1/14/971/008, EU/1/14/971/009, EU/1/14/971/010. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 de diciembre de 2014. Fecha de la última renovación: 14 noviembre 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 11/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



Plan Trevicta®



TREVICTA®
palmitato de paliperidona
suspensión inyectable de liberación prolongada



XEPLION®
paliperidona

Hacer
ese viaje
que tenía
planeado



ÁLVARO, 28 AÑOS.*
No tiene fronteras

Tiempo para lo que importa